

**Über die Beobachtung von Schilddrüsenvergrößerungen während
einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten
unter Berücksichtigung verschiedener endogener und
exogener Begleitfaktoren**

Helmut Werner

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0037

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Über die Beobachtung von Schilddrüsenvergrößerungen während
einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten un-
ter Berücksichtigung verschiedener endogener und exogener Be-
gleitfaktoren.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Helmut Werner

aus

München

1973



Referent: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der Doktor-Prüfung: 5. Juni 1973

Inhaltsverzeichnis:

Seite

I. Pyrazolonderivate als Antirheumatika	8
II. Beobachtungen von Strumabildungen in der Rheumatherapie.....	8
A. Fallberichte von Schilddrüsenvergrößerungen	8
1. Eigene Beobachtungen.....	8
2. Literaturberichte.....	16
B. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen	17
1. Verlauf der Strumabildungen	17
a) Latenzphase	17
b) Wachstumsphase.....	21
c) Stagnationsphase	22
d) Reduktionsphase.....	23
2. Beschaffenheit der Strumen.....	24
a) Größe.....	24
b) Gestalt.....	24
c) Konsistenz.....	26
d) Verschieblichkeit.....	26
e) Druckempfindlichkeit.....	27
f) Durchblutung.....	27
3. Lokale Druckerscheinungen.....	29
4. Beseitigung der Strumen.....	30
a) Absetzen des Pyrazolonderivates.....	30
b) Gaben von Schilddrüsenhormonen.....	31
c) Strumektomie.....	32
5. Reproduzierbarkeit der Strumen.....	33
C. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.....	34
D. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel.....	35
1. PBJ und BEJ.....	35
2. Grundumsatz.....	37
3. Serumcholesterin.....	38
1. Klinische Befunde	39
E. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod	40
1. Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Pyrazolonderivatbehandlung	42
a) Jodination	42
b) Jodisation	43
c) Inkretion	44
2. Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer... Pyrazolonderivatbehandlung nach Abbruch der Medikation	45
a) Jodination	45
b) Jodisation	46
c) Inkretion	46

d) Renale Radiojodausscheidung	47
F. Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerungen	47
1. Absolute Häufigkeit	48
2. Relative Häufigkeit	48
G. Diskussion	50
1. Fallberichte von Schilddrüsenvergrößerungen	50
2. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen	51
a) Verlauf	51
b) Beschaffenheit der Strumen	53
c) Lokale Druckerscheinungen	55
d) Beseitigung der Strumen	55
e) Reproduzierbarkeit der Strumen	56
3. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen	57
4. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel	58
a) PBJ und BEJ	58
b) Grundsatz	59
c) Serumcholesterin	60
d) Klinische Befunde	60
5. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod	61
a) Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Pyrazolonderivatbehandlung	61
b) Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Pyrazolonderivatbehandlung nach Abbruch der Medikation	64
6. Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerungen	65
a) Absolute Häufigkeit	65
b) Relative Häufigkeit	65
7. Der antithyreoidale Wirkungsmechanismus bei Strumenbil- dungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten	66
III. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypo- physen-System im Tierversuch	68
A. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen	68
1. Schilddrüsen Gewichte nach einer kurzfristigen Phenyl- butazonapplikation	68
2. Schilddrüsen Gewichte nach einer längerfristigen Pyrazo- londerivatapplikation	71
3. Schilddrüsen Gewichte unter einer Applikation von Phenyl- butazon und Schilddrüsenhormonen	74
4. Schilddrüsen Gewichte nach einer Applikation von Phenyl- butazon und Propylthiourazil	74
5. Schilddrüsen Gewichte nach einer Applikation von Phenyl-	

Butazon bei hypophysektomierten Ratten.....	75
B. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.....	75
1. Beschreibungen histologischer Schilddrüsenpräparate.....	76
2. Statistische Auswertung histologischer Schilddrüsenpräparate.....	79
a) Applikation von Pyrazolonderivaten.....	79
b) Applikation von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen	80
C. Intrathyreoidaler Jodgehalt.....	81
D. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen....	82
1. PBJ im Serum	83
2. Nahrungsaufnahme, Spontanität, Körpergewicht	83
3. Oxydationsstoffwechsel.....	86
a) Basisstoffwechsel.....	86
b) Leberstoffwechsel beim Normaltier.....	87
c) Leberstoffwechsel beim hypophysektomierten Tier.....	89
d) Leberatmung in vitro.....	90
4. Kaulquappenmetamorphose	90
a) Applikation von Pyrazolonderivaten.....	90
b) Applikation von Pyrazolonderivaten und Thyroxin.....	91
E. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod	92
1. Radiojodaufnahme in die Schilddrüse.....	92
a) Einmalige Verabreichung von Pyrazolonderivaten.....	92
b) Wiederholte Verabreichung von Phenylbutazon	94
2. Radiojodumsatz in der Schilddrüse	95
a) Einmalige Verabreichung von Pyrazolonderivaten.....	95
b) Mehrmalige Verabreichung von Pyrazolonderivaten	97
c) Inkubation von Pyrazolonderivaten	97
3. Jodverteilung im Körper.....	98
a) Einmalige Verabreichung von Phenylbutazon	98
b) Mehrtägige Verabreichung von Phenylbutazon	98
4. Radiojodausscheidung durch die Nieren	99
F. Hypophysenveränderungen	99
1. Makroskopische Hypophysenveränderungen	99
2. Mikroskopische Hypophysenveränderungen	99
G. Diskussion	100
1. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen	100
a) Schilddrüsen Gewichte nach einer kurzfristigen Phenylbutazonapplikation	100
b) Schilddrüsen Gewichte nach einer längerfristigen Phenylbutazonapplikation	101
c) Schilddrüsen Gewichte unter einer Applikation von Pie-	

nylbutazon und Schilddrüsenhormonen.....	102
d) Schilddrüsen Gewichte nach einer Applikation von Phenylbutazon und Propylthiourazil.....	103
e) Schilddrüsen Gewichte nach einer Applikation von Phenylbutazon bei hypophysectomierten Ratten.....	103
2. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.....	103
a) Beschreibungen histologischer Schilddrüsenpräparate.....	103
b) Statistische Auswertung histologischer Schilddrüsenpräparate	105
3. Intrathyreoidaler Jodgehalt	106
4. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen.....	106
a) PBJ im Serum	106
b) Nahrungsaufnahme, Spontanität und Körpergewicht.....	106
c) Oxydationsstoffwechsel.....	107
d) Kaulquappenmetamorphose.....	109
5. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.....	109
a) Radiojodaufnahme in die Schilddrüse	109
b) Radiojodumsatz in der Schilddrüse.....	110
c) Radiojodverteilung im Körper.....	111
d) Radiojodausscheidung durch die Nieren	111
6. Hypophysenveränderungen.....	112
a) Makroskopische Hypophysenveränderungen.....	112
b) Mikroskopische Hypophysenveränderungen.....	112
7. Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten im Tierexperiment.....	113
IV. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypophysensystem im klinischen Experiment.....	114
A. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.....	114
B. Mikroskopische Schilddrüsen- und Hypophysenveränderungen.....	116
C. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen....	117
1. PBJ im Serum	117
a) Euthyreote.....	117
b) Hyperthyreote.....	118
2. Oxydationsstoffwechsel.....	118
a) Euthyreote.....	118
b) Hyperthyreote.....	120
3. Klinische Schilddrüsenfunktionszeichen.....	120
a) Euthyreote.....	120
b) Hypothyreote.....	120
c) Hyperthyreote.....	121
4. Blutglutathion.....	121

D. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.....	122
1. Thyreoidale Radiojodaufnahme.....	122
a) Euthyreote.....	122
b) Hyperthyreote.....	128
2. Radiojodumsatz in der Schilddrüse.....	128
a) Einmalige Applikation von Pyrazolonderivaten.....	128
b) Mehrtägige Applikation von Pyrazolonderivaten.....	129
3. Radiojodausscheidung durch die Nieren.....	131
E. Diskussion	131
1. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.....	131
2. Mikroskopische Schilddrüsen- und Hypophysenveränderungen....	133
3. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswir- kungen.....	133
a) PBJ im Serum.....	133
b) Oxydationsstoffwechsel.....	134
c) Klinische Schilddrüsenfunktionszeichen.....	135
d) Blutglutathion	136
4. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.....	136
a) Thyreoidale Radiojodaufnahme.....	136
b) Radiojodumsatz in der Schilddrüse.....	141
c) Radiojodausscheidung durch die Nieren.....	143
5. Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten im klinischen Experiment.....	144
V. Wirkungen verschiedener Faktoren auf das Schilddrüsen-Hypophysen- System während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolon- derivaten.....	146
A. Beeinflussung der Schilddrüse durch exogene Faktoren.....	146
1. Begleitmedikamente	146
a) Kortikosteroide und ACTH.....	146
b) Jod.....	152
c) Vitamin A.....	158
2. Standort.....	162
P. Beeinflussung der Schilddrüse durch endogene Faktoren.....	167
1. Inyreoidale Dysbiozytosen.....	167
2. Rheumatische Erkrankung	168
a) Akuter Rheumatismus.....	168
b) Chronischer Rheumatismus.....	170
3. Alter.....	171
4. Geschlecht.....	174
C. Diskussion.....	175
1. Beeinflussung der Schilddrüse durch exogene Faktoren	175
a) Begleitmedikamente.....	175

h) Standort	178
2. Beeinflussung der Schilddrüse durch endogene Faktoren	179
a) Thyreoidale Dysnormogenesen	179
b) Rheumatische Erkrankung	179
c) Alter	181
d) Geschlecht	182
3. Die Wirkung von exogenen und endogenen Faktoren bei Schild- drüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazolon- derivaten	182
VI. Zusammenfassung	184
A. Beobachtungen von Strumabildungen in der Rheumatherapie	184
B. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypo- physensystem im Tierexperiment	186
C. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypo- physensystem im klinischen Experiment	188
D. Wirkungen verschiedener Faktoren auf das Schilddrüsen-Hypo- physensystem während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten	190
VII. Literaturverzeichnis	192
VIII. Lebenslauf	233

I. Pyrazolonderivate als Antirheumatika.

Die Therapie der Krankheiten des rheumatischen Formenkreises besteht bis heute im Wesentlichen aus einer symptomatischen Behandlung (Mathies 1971). Im Laufe der Zeit haben auch einige Pyrazolonabkömmlinge wegen ihrer analgetischen, antipyretischen und antiphlogistischen Eigenschaften Eingang in die Rheumatherapie gefunden. Zu ihnen gehört das Phenazon (Alexander 1884, Fraenkel 1884, Lenhartz 1884, Müller 1888, Roger 1891), das Amidopyrin (Schottmüller 1927, Bodenstab 1928 a/b, Schultz 1931, Leber 1932, Stoeber 1952), das Isopropylaminophenazon (Schmid 1959, Vetter 1959, Marrazzi 1961, Ehrich 1963), das Noramidopyrimethansulfonat (Auer 1922, Richter 1923, Schwab 1928, Kempf 1950 a/b), das Phenylbutazon (Currie 1952, Kuzell u.M. 1952, Steinbrocker u.M. 1952, v. Rechenberg 1953) und das Oxyphenbutazon (Vaughin u.M. 1959, Jarlov 1960, O'Reilly 1960, Rosenbaum u.M. 1962). Chemisch haben diese Substanzen als Grundskellet einen Pyrazolin- oder Pyrazolidinring, dessen H-Atome teilweise oder ganz durch verschiedene Gruppen ersetzt sind (Tab. 1). Diese Pyrazolonabkömmlinge wurden international unter den verschiedensten Namen in den Handel gebracht (Tab. 2). Heute kommen sie bei uns auch in einer Vielzahl von Mischpräparaten zur Anwendung (Tab. 3). Zumindest einige dieser Pyrazolonderivate zeitigen, wenn auch mit unterschiedlicher Häufigkeit, gleichgeartete Nebenwirkungen während ihres therapeutischen Gebrauchs. Am bekanntesten sind toxisch-allergische Hauterscheinungen (Houben 1939, Weirich 1957 a/b, Schulz-Hamburg 1964), Hemmungen der Hämatopoese (Puxeddu u.M. 1966, Kaplan 1968, Palva u.M. 1970), Störungen der Diurese (Lewin 1899, Scherf 1931, v. Rechenberg 1951, Brodie u.M. 1954, Hörlin u.M. 1955, Yü u.M. 1958, Zehmer u.M. 1961, Figdor 1964) und Beschwerden von Seiten des Gastrointestinaltraktes (Lewin 1899, Houben 1939, Israel 1939, Tillmann u.M. 1939, Hart u.M. 1952, Ross u.M. 1953, Brauch 1959). Im Folgenden soll nun die Wirkung der genannten Pyrazolonderivate auf die Schilddrüse besprochen werden.

II. Beobachtungen von Strumabildungen in der Rheumatherapie.

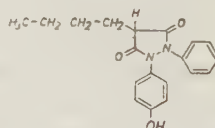
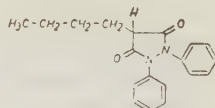
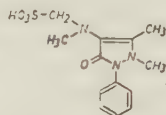
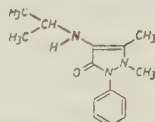
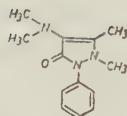
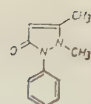
Unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten kam es verschiedentlich zu Schilddrüsenvergrößerungen.

A. Fallberichte von Schilddrüsenvergrößerungen.

1. Eigene Beobachtungen.

In den letzten Jahren wurden in der Rheumatikerambulanz der

Phenazon	1-Phenyl-2,3-dimethyl-5-oxo-pyrazolin
Amidopyrin	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-oxo-pyrazolin
Isopropylamino-phenazon	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylamino-5-oxo-pyrazolin
Noramidopyrin-methansulfonsäure	1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-methylsulfomethylamino-5-oxo-pyrazolin
Phenylbutazon	1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-butyl-pyrazolidin
Oxyphenbutazon	1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-3,5-dioxo-4-butyl-pyrazolidin



Tab. 1: Chemische Strukturformeln von einigen in der Rheumatherapie verwendeten Pyrazolonderivaten (nach Krohs u.M. 1961 und Ippen 1968).

Medizinischen Poliklinik der Universität München sechs Schilddrüsenvergrößerungen während einer oralen und teilweise rektalen Behandlung von Rheumatikern mit Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon beobachtet. Als Begleitmedikamente bekamen die Patienten zeitweise auch Kortikosteroide verabreicht. Zunächst sollen die klinischen Beobachtungen bei diesen Strumafällen kurz geschildert werden.

- a) Bei dem 34-jährigen verheirateten Zimmerer J.R. (Fall-Nr. 1), der seit eineinhalb Jahren an einer rheumafaktorpositiven chronischen Polyarthrititis litt, waren Anamnese und Befund der Schilddrüse bei der Aufnahme in die Rheumambulanz unauffällig. Die Vorbehandlung bestand anfangs in der intramuskulären Injektion von 40 Milligramm Triamcinolon-Acetonid (1 Amp. Volon A 40/Heyden) pro Monat und anschließend in der Einnahme von täglich acht bis

Phenazon: Analgesin(Elder), Analgina, Andoia, Anodynin, Antiphlogin, Antipirina, Antipyrin(Hoechst), Apirelina, Apiretina, Azophen, Dimethyloxychinizin, Dimethyloxyquinazin, Febron(Japan), Feniazone, Itamidina, Methozin, Metozin, Oxydimethylchinazon, Oxydimethylquinizin, Parodina, Parodyne, Phenylan, Phenylen, Phenylon, Pyralon, Pyrazin, Pyrazoline(Spezia), Pyrazophyl(Bayer), Pyrodyn, Sedatin.

Amidopyrin: Acipyrinum(Haupt), Alamidon, Amidazophen, Amidofebrin(e), Amidopyrazoline, Amidosal, Amidozon(Bayer), Ainalgesine, Aminopyrazolin, Aminopyrol(Steiger), Anafebrine, Aneuxol(Brunnengräber), Aniol, Brufaneuxol(Brunnengräber), Diamin(Grossmann), Dimametten, Dimantos, Dimaphenon, Dimopyrin(Hoechst), Dimethylaminoantipyrin, Dimetilaminoantipirina, Dimopyran(Stöhr), Dipyrin, Ensomidon, Febrinine, Fondonol, Goamidon, Grocoril, Itamidon(e), Kofamin, Medufen, Metrodon(Synchem), Nervopyron, Novamidon(Spezia), Permidan, Phenopyral(Weitmeyer), Pignadon, Piramidone, Piridol, Polinalin, Pridol, Pyracyl, Piradon(e), Pyramidon(Hoechst), Pyramin, Pyramon, Pyra-Rectiole(Mann), Pyrazon, Pyrazorin, Pyrodin, Pyrotan, Sipafix(Koiller), Solvapyrin-A, Stellamidon, Venopyracylum.

Isopropylaminophenazon: Isopyrin(Byk/Gulden).

Noramidopyrinmethansulfonat: Alginodia, Algonetin, Algopyrin, Aminopirina sulfonata, Analgetin, Analgin(UdSSR, CSR), Barone(Barre), Bonpyrin(Japan), Connel, Dimethone(Columbus), Di-Podil(Superior), Diprofan(Farnsworth), Diprone(Myers-Carter), Dolgin, Dopron(Minn.Pharm), Fevonil(Carrtone), Gifaril(Wander), Gifazil, Hyprone(New Mexico), Key-Pyrone(Key), Kipyron, Metapyrin, Methpyrone, Methylmelubrin(Hoechst), Metilon(Japan), Metimazolo, Minalgin(Spreuli), Nadalgine, Narone(Ulmer), Nartate(Harvey), Nartrate, Neo-Melubrina(Hoechst), Neo-Pyrazona(Grossmann), Nondolil, Noramidazophen, Novalcina, Novaldin(Winthrop), Novalgetol, Novalgin(Hoechst), Novamidazophen, Novaminsulfon, Novapyrin(Wiedemann), Novemina, Novil, Ompyrone(Delta), Pantalgan, Paralgin(UdSSR), Pydirone(Breon), Pyral(Ascher), Pyralgin(Savage), Pyretin, Pyridone(Breon), Pyrisan(Pharmacia), Sulfonovin(Ibsa), Sulpyrin(Japan), Viperone(Vitamix), Zymapiril(Japan).

Phenylbutazon: Arthrizin(Leo), Artrizin(Leo), Artrizone(Leo), Butadion(UdSSR), Butadiona(Spanien), Butalidon, Butapirazol(Polen), Butarrtril, Butazolidin(e)(Geigy), Butazona, Butidiona, Butiwas-simple, Butylonyl(Gerot), Butylpyridin, Butylpyrin, Buzon(Knoll Labs.), Diozol, Diphebuzol, Ecobutazone(Empire), Ectobutazone(Empire), Fenilbutina, Fenotone(Jensen-Salsberg), Malgesic, Phebuzine(Byk), Phenopyrine, Phenyl-Mobuzon, Pirarreumol-B, Pyrabutol(UdSSR), Pyrazolidin, Reudo, Reudox, Reumazol, Shigrodon, Ticinil.

Oxyphenbutazon: Oxazolidin(Geigy), Tandearil(Geigy), Tanderil(Geigy), Visbutina(Italseber).

Tab. 2: Internationale Handelsnamen von einigen in der Rheumatherapie verwendeten Pyrazolonderivaten. In Klammer stehen die herstellenden Firmen bzw. die Ursprungsländer (nach Ippen 1968).

16 Milligramm 6-Methylprednisolon (1-2 Drag. Urbason retard/Hoechst). In der Rheumatikerambulanz wurde eine Basistherapie mit intramuskulären Aurothioglucoseinjektionen (Aureotan/Byk-Gulden) begonnen. Gleichzeitig wurde versucht, in freier Kombination mit einer oralen Gabe von 400 Milligramm Oxyphenbutazon (4 x 1 Drag. Tanderil/Thomae-Geigy) pro Tag die tägliche Kortikosteroidosis zu reduzieren. Als Dauertherapie erreichte man schließlich eine Dosis von fünf bis 7,5 Milligramm Fluormethyldehydrokortikosteron (1-1,5 Tab. Ultralan/Schering) pro Tag.

Phenazon: Alaidol(Roland), Anti-Algos"Truw"(Truw), Bonasanit(Weimer), Busala Rheuma-Drag.(Pacino), Customed(Starke), Delta-Pyrolitan(Kettelhack), Dipyrone(Wulfig), Doloresum(Schmidt v. Bandel), Dolormin(Engelhard), Eufarm(Farmaryn), Eu-Med(MED), Euplix(Synochem), Mandrotrilan(Henk), Nordalbon(Mischallik), Octadon(Thiemann), Optalidon(Sandoz), Optalidon spezial(Sandoz), Ortholan(Pharmasal), Pascodolor(Pascoc), Pentetten(Bolder), Polypyril(Polymedia), Pyrolitan(Kettelhack), Quadronal(Asta), Pyra-Rectiole(Dentinox), Pyraforte-Rectiole(Dentinox), Rheucastin(Herbert), Rimaco(Mauch), Sanalgutt(Sano), Schwöralgan(Schwörer), Spodylon(Efeka), Stornimed(Schönning), Tekamon(Teka), Trial(Winzer), Veralgit(Krewel), Verla-3(Verla-Pharm), Vicidol(Bissantz).

Amidopyrin: Ambene(Merckle), Aminophenazon"Woelm"(Woelm), Analgeticum-Holzinger(Holzinger), Anti-Algos"Truw"(Truw), Brachialin comp.(Steigerwald), Brufacon(Brunnengraber), Busala Rheuma-Drag.(Pacino), Certonal(Ferment Chemie), Dimethylaminophenazon"MBK"(MBK), Customed(Starke), Delta-Pyrolitan(Kettelhack), Demoplas(Adenylchemie), Demoplas comp(Adenylchemie), Dexa-Attritin(Atmos), Dexa-Brachialin(Steigerwald), Dipyrone(Wulfig), Ditonal(Athenstaedt), Doloresum(Schmidt v. Bandel), Dolormin(Engelhard), Drastinetten(Herbrand), Eufarm(Farmaryn), Eufekt(Krehayn), Eu-Med(MED), Euplix(Synochem), European(Hormosan/Kwizda), Exneural(Sagitta), FDB(Didier), Gardan(Hoechst), Glutisal(Ravensberg), Glutisal-Buton(Ravensberg), Inalgon(Verla-Pharm), Infrotetten(Soledum), IRA-Pillen(Steigerwald), Ircodonyl(Thomae/Geigy), Irgapyrin(Thomae/Geigy), Ka-Be-Ge-Tab.(Kattwiga), Karil(Wander), Kephalsan(Temmler), Mandrotrilan(Henk), Meliobal(Thomae/Geigy), Menthoneurin(Tosse), Migradon(Saemann), Nedolon(Merck), Neokratin(Verla-Pharm), Neopyrin(Knoll), Neosal(Knoll), Neuridal(Starke), Neurit(Reiss), Norgesic(Kettelhack), Nucedal(Dallmann), Octadon(Thiemann), Oferol(Cilag-Chemie), Ortholan(Pharmasal), Usadrin(Knoll), Pentetten(Bolder), Polypyril(Polymedia), Predni-sediv(Grünenthal), Prednison-comp."Dorsch"(Dorsch), Pyracol(H.O.Voss), Pyracortin forte(Hoechst), Pyra-Elmedal(Thiemann), Pyrapred(Erfto-Chemie), Pyrasulf(Eadopharm), Pyraverin(Atmos), Pyrolitan(Kettelhack), Pyromed(Huls), Quilil(Siegfried), Pyra-Rectiole(Dentinox), Rheumapredon(Sannelios), Rimaco(Mauch), Rosimon-"Neu"(Ravensberg), Salimed(Mann), Sanalgutt(Sano), Sanomacortin(Merck), Schwöralgan(Schwörer), Sigma-Elmedal(Thiemann), Sinnodin(Bauer), Solco 7(Solco), Solvadayrin(Delta-Pharm), Specatum(Fides), Supramed-Feldhoff(Feldhoff), Tekamon(Teka), Tispol(Woelm), Toximer(Merckle), Trial(Winzer), Tropax(Tropon), Tropid(Schwabe), Tyldolsan(Tyla), Ultra-Demoplas(Adenylchemie), Vaditon"B"(Promonta), Vau(H.O.Voss), Veralgit(Krewel), Veramon(Asche), Verla-3(Verla-Pharm), Vicidol(Bissantz).

Isopropylaminophenazon: Delta-Tomanol(Byk/Gulden), Rheuma-Spalt(Much), Tomanol(Byk/Gulden).

Noramidopyrinmethansulfonat: Brachialin(Steigerwald), Dexa-Brachialin(Steigerwald), Dexa-Norgesic(Kettelhack), Dolo-Neurobion(Merck), Dolorgiet(Dolorgiet), Doppel-Spalt(Much), Exheudon(Neos-Donner), Gardan(Hoechst), Inalgon(Verla-Pharm), Prigenta(Reiss), Rheuma-Spalt(Much), Rheumavicin(O.W.G.), Tyldolsan(Tyla), Vasotonin(Merz), Vipericin(Huls).

Phenylbutazon: Alka-Butazolidin(Thomae/Geigy), Ambene(Merckle), Benfophen(Ankermann), Butavon(Thomae/Geigy), Celestalgon(Byk-Essex), Delphimix(Lederle), Delta-Butazolidin(Thomae/Geigy), Delta-Demoplas(Adenylchemie), Delta-Elmedal(Thiemann), Delta-Oxybuton-retard(Asche), Delta-Tomanol(Byk/Gulden), Demoplas(Adenylchemie), Dexa-Attritin(Atmos), Dona comp(Opfermann), Elmedal(Thiemann), Exheudon(Neos-Donner), Glutisal-Buton(Ravensberg), Ircodonyl(Thomae/Geigy), Irgapyrin(Thomae/Geigy), Meliobal(Thomae/Geigy), Neuro-Elmedal(Thiemann), Oluprin(Thomae/Geigy), Oxybuton retard(Asche), Praecirheumin(Chemipharm), Prednirheumin(Chemipharm), Pyra-Elmedal(Thiemann), Sigma-Elmedal(Thiemann), Tomanol(Byk/Gulden), Ultra-Demoplas(Adenylchemie).

Oxyphenbutazon: Realin(Thomae/Geigy).

Tab. 3: Mischpräparate, die Phenazon, Amidopyrin, Isopropylaminophenazon, Noramidopyrinmethansulfonat, Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon enthalten (Nach "Rote Liste" 1971).

Ungefähr fünf Monate nach Beginn der Oxyphenbutazonbehandlung entwickelte sich innerhalb von drei Wochen eine weiche, diffuse, nicht druckempfindliche, schluckverschiebliche Struma mit einem Halsumfang von 43,5 Zentimetern. Nach Absetzen des Oxyphenbutazons ging die Struma trotz Fortsetzung der Gold- und Kortikosteroidbehandlung in wenigen Wochen völlig zurück.

- b) Bei der 43-jährigen kaufmännischen Angestellten H.B. (Fall-Nr. 2) bestand zum Zeitpunkt der ersten Vorstellung in der Rheumatikerambulanz seit drei Jahren eine rheumafaktortorpositive chronische Polyarthrititis. Im Alter von 18 Jahren war bei der Patientin eine Strumektomie durchgeführt worden. Seit einigen Jahren hatte die Patientin aber wieder eine gleichbleibende Vergrößerung der Schilddrüse. Die Inspektion des Halses ergab ein pflaumengroßes Strumarezidiv im Bereich des linken Seitenlappens. Klinische Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung wurden nicht beobachtet. Die Vorbehandlung der Patientin bestand in der täglichen Einnahme von 300 Milligramm Phenylbutazon, zwei Milligramm Prednison, 200 Milligramm Aspirin und 400 Milligramm Chloroquindiphosphat (3x2 Drag. Delta-Butazolidin/Thomae-Geigy, 3x1 Drag. Elestol/Bayer). In der Rheumatikerambulanz bekam die Patientin täglich oral 300 bis 400 Milligramm Oxyphenbutazon (3-4 Drag. Tanderil) und zehn Milligramm Prednisolon (2 Tab. Prednisolon "Lentia"/Lentia). Etwa vier Wochen nach Behandlungsbeginn klagte die Patientin über eine seit drei Wochen zunehmende Vergrößerung des Kropfes. Gleichzeitig seien eine verminderte Leistungsfähigkeit, eine vermehrte Kälteempfindlichkeit, Verstopfung und Schlafstörungen, zuletzt auch Schluckbeschwerden und Halsschmerzen aufgetreten. Außerdem habe die Patientin im letzten halben Monat ein Kilogramm an Gewicht zugenommen. Die Untersuchung des Halses ergab zu diesem Zeitpunkt einen etwa hühnereigroßen, diffusen, nicht druckempfindlichen, gut schluckverschieblichen linken Schilddrüsenseitenlappen von weicher Konsistenz. Der Halsumfang betrug 35 Zentimeter. Außerdem war die Haut der Patientin trocken. Der deshalb durchgeführte Radiojodzweiphasentest zeigte einen beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatz. Trotz Fortsetzung der Therapie trat in den folgenden zwei Monaten keine Änderung des Halsumfanges mehr auf. Nach Absetzen des Oxyphenbutazons wurde der Kropf aber deutlich kleiner.

- c) Die 27-jährige Rentnerin I.P. (Fall-Nr. 3) war zu Behandlungsbeginn in der Rheumatikerambulanz seit acht Jahren an einer schweren rheumafaktorpositiven chronischen Polyarthrititis erkrankt. Anamnestisch konnte über die Schilddrüse nichts Besonderes in Erfahrung gebracht werden. Eine Röntgenaufnahme des Thorax zeigte aber eine substernale Struma. Inspektorisch und palpatorisch war jedoch keine Vergrößerung der Schilddrüse festzustellen. Klinisch machte die Patientin einen euthyreoten Eindruck. Vor Aufnahme in die Rheumatikerambulanz hatte die Patientin ein Jahr lang täglich 150 Milligramm Azathioprin (3xl Tab. Imurel "Burroughs Wellcome"/Fresenius) und zehn bis 15 Milligramm Prednisolon (2-3 Tab. Prednisolon "Lentia"/Lentia) eingenommen. In der Rheumatikerambulanz wurde ebenfalls peroral täglich zehn bis 15 Milligramm Prednisolon (2-3 Tab. Prednisolon "Lentia") und 150 Milligramm Azathioprin (3xl Tab. Imurel "Burroughs Wellcome") über einen Zeitraum von 15 Monaten verordnet. Danach wurde die Patientin auf täglich 300 Milligramm Oxyphenbutazon (3xl Drag. Tanderil) und fünf bis 7,5 Milligramm Prednisolon (1-1,5 Tab. Prednisolon "Lentia") oral eingestellt. Neun Monate nach Beginn der Oxyphenbutazontherapie klagte die Patientin über ein seit vier Wochen zunehmendes Engegefühl im Hals und eine gleichzeitig stattfindende Zunahme des Halsumfanges, seit vier Tagen bestünden zudem Halsschmerzen und Heiserkeit. Inspektorisch und palpatorisch zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine weiche, diffuse, nicht druckempfindliche und gut schluckverschiebbliche Struma. Der Halsumfang betrug 39 Zentimeter. Daraufhin wurde das Oxyphenbutazon abgesetzt, das Kortikosteroid aber in der bisherigen Dosis weitergegeben. Drei Wochen später war der Halsumfang noch 39 Zentimeter, nach neun Wochen war er aber auf 36,5 Zentimeter zurückgegangen. Knapp vier Monate nach Absetzen des Oxyphenbutazons war der Halsumfang wieder normal, die Halsbeschwerden waren verschwunden.
- d) Der 26-jährige ledige Feinmechaniker H.G. (Fall-Nr. 4) litt bei Behandlungsbeginn in der Rheumatikerambulanz seit zehn Jahren an einer Spondylitis ankylosans (sog. Morbus Bechterew). Zu diesem Zeitpunkt war die Schilddrüse anamnestisch und klinisch unauffällig. Die Vorbehandlung des Patienten bestand in der regelmäßigen Einnahme von 100 Milligramm Phenylbutazon und 2,5 Milligramm

- Prednison (2xl Drag. Delta-Butazolidin) pro Tag. In der Rheumatikerambulanz bekam der Patient täglich oral 200 bis 400 Milligramm Phenylbutazon (1-2 Drag. Butazolidin/Thomae-Geigy) verordnet. Ungefähr 21 Monate nach Behandlungsbeginn in der Rheumatikerambulanz entwickelte sich schnell eine weiche, diffuse, nicht druckempfindliche und gut schluckverschiebliche Struma. Zwei Monate nach Ersatz des Phenylbutazons durch oral und rektal 150 bis 175 Milligramm Indometazin (2-3 Kap., 1 Supp. Amuno/Sharp & Dohme) pro Tag war der Kropf fast völlig verschwunden.
- e) Bei der 46-jährigen verheirateten Hausfrau A.S. (Fall-Nr. 5), die bei der ersten Vorstellung in der Rheumatikerambulanz seit fünf Jahren an einer rheumafaktorpositiven chronischen Polyarthritis erkrankt war, bestand anamnestisch seit ungefähr vier Jahren eine gleichbleibende Struma. Die Untersuchung des Halses bot einen etwa mandarinengroßen Kropf von weicher Konsistenz. Klinisch konnten keine Zeichen einer Funktionsstörung der Schilddrüse beobachtet werden. Die Vorbehandlung bestand in der täglichen Einnahme von 2,25 Milligramm Prednison, 600 Milligramm Aspirin und zwölf Milligramm Chloroquindiphosphat (3xl Drag. Elestol "Bayer"/Bayer). In der Rheumatikerambulanz wurde anfangs ein oraler Prednisolonstoß (Prednisolon "Lentia") durchgeführt und sodann zehn Wochen lang oral 7,5 Milligramm Prednisolon (1,5 Tab. Prednisolon "Lentia") und oral bzw. rektal 150 Milligramm Indometazin (2 Kap., 1 Supp. Amuno) pro Tag verordnet. Danach erhielt die Patientin etwa einen Monat oral fünf Milligramm Prednisolon (1 Tab. Prednisolon "Lentia") und oral bzw. rektal 550 Milligramm Oxyphenbutazon (3xl Drag., 1 Supp. Tanderil), später nur mehr vier Milligramm eines Prednisolonversuchspräparates (1 Tab. STC 486/Merck) und rektal 250 Milligramm Oxyphenbutazon pro Tag. Drei Monate nach Beginn der Oxyphenbutazontherapie klagte die Patientin erstmals über eine plötzlich aufgetretene Atemnot. Nach weiteren zwei Monaten berichtete sie über eine Zunahme der Atembeschwerden, Heiserkeit und ein Globusgefühl im Hals. Außerdem seien in der letzten Zeit Schlafstörungen, Herzklopfen, Schwitzen, kalte Füße, Verstopfung und eine unregelmäßige Periode aufgetreten. Trotz eines schlechten Appetits habe das Körpergewicht der Patientin im letzten Monat 2,5 Kilogramm zugenommen. Inspektion und Palpation des Halses

zeigten zu diesem Zeitpunkt eine deutliche diffuse, nicht druckempfindliche, episternale Struma von Faustgröße und harter Konsistenz. Der Kropf war auf seiner Unterlage wenig beweglich. Der Halsumfang betrug 42 Zentimeter, der Abstand zwischen den Polenden der Struma war 22 Zentimeter. Die Laryngoskopie ergab eine halbseitige Recurrensparese. Acht Tage nach Absetzen des Oxyphenbutazons war das proteingebundene Jod im Serum auf 1,8 Gammaprozent erniedrigt. Der jetzt ebenfalls durchgeführte Radiojodzweiphasentest ergab einen beschleunigten intrathyreoidalen Jodumsatz. Fünf Wochen nach Abbruch der Oxyphenbutazonbehandlung zeigte eine Röntgenaufnahme des Thorax einen grossen Strumaschaten im episternalen Halsweichteilgebiet, der im Frontalbild eine leichte bogige Pelottierung der Trachea nach rechts und eine Einengung der Trachea um ein Viertel ihres Lumens von links her bewirkte. Aus der seitlichen Aufnahme war keine Einengung der Trachea erkennbar. Im Saug- und Pressversuch waren ebenfalls keine wesentlichen Kaliberschwankungen zu sehen. Außerdem zeigte die Thoraxaufnahme ein aortal konfiguriertes, pathologisch vergrößertes und links ausladendes Herz mit Elongation des Gefäßbandes. Stauungszeichen waren jedoch nicht vorhanden. Wegen der immer noch bestehenden Recurrensparese und dem pathologischen Herzbefund wurde die Patientin etwa sechs Wochen nach Absetzen des Oxyphenbutazons einer Strumektomie zugeführt. Bei der Operation zeigte sich eine hufeisenförmige Struma, deren Seitenlappen je etwa doppeltplaumengroß waren. Im histologischen Strumapräparat fanden sich Zeichen für eine Aktivierung der Schilddrüse.

- f) Der 64-jährige verheiratete kaufmännische Angestellte H.M. (Fall-Nr. 6) litt bei der Aufnahme in die Rheumatikerambulanz seit fünf Jahren an einer rheumafaktorpositiven chronischen Polyarthrit. Die Anamnese in Bezug auf die Schilddrüse war ohne Besonderheiten. Die Untersuchung des Halses ergab keinen krankhaften Befund. Auch röntgenologisch ergab sich kein Anhalt für einen substernalen Kropf. Das Serumcholesterin betrug 280 Milligrammprozent. Die Vorbehandlung bestand seit drei Jahren in der täglichen Einnahme von 150 Milligramm Phenylbutazon und 3,75 Milligramm Prednison (3x1 Drag. Delta-Butazolidin). In der Rheumatikerambulanz bekam der Patient einen Monat lang oral und rectal 175 bis 200 Milligramm Indometazin (3-4

Kap., 1 Supp. Amnuo) pro Tag verordnet. Wegen der unzureichenden Besserung der rheumatischen Beschwerden wurde sodann ein oraler Prednisolonstoß (Prednisolon "Lentia") durchgeführt und weiterhin ein halbes Jahr lang täglich oral 2,5 bis zehn Milligramm Prednisolon (0,5-2 Tab. Prednisolon "Lentia") und 300 Milligramm Oxyphenbutazon (3x1 Drag. Tanderil) gegeben. Sodann wurde das Oxyphenbutazon durch eine orale Gabe von 450 Milligramm Phenylbutazon (3x1 Drag. Elmedal/Thiemann) pro Tag ersetzt. Nach längerer Abwesenheit kehrte der Patient wieder in die Rheumatikerambulanz zurück. Er berichtete von einem schnell angewachsenen Kropf, dessentwegen er sich einer Kropfoperation unterzogen habe. Wie außerdem zu erfahren war, nahm der Patient täglich neben 450 Milligramm Phenylbutazon (3x1 Drag. Elmedal) zusätzlich 300 Milligramm Oxyphenbutazon (3x1 Drag. Tanderil) und 2,5 Milligramm Prednisolon (0,5 Tab. Prednisolon "Lentia") ein. In den letzten Tagen vor der Operation sei seine Stimme rau und tief geworden. Das Operationspräparat bestand aus einem etwa gänseeigroßen rechten Schilddrüsenseitenlappen mit zahlreichen bis wallnußgroßen, kolloidgefüllten Hohlräumen und einem enteneigroßen linken Schilddrüsenseitenlappen, der ein kleinknotig strukturiertes, hellrotes Parenchym aufwies, in dem ebenfalls zahlreiche Cystchen zu sehen waren. Die histologische Untersuchung der Struma ergab Zeichen für eine Aktivierung der Schilddrüse.

2. Literaturberichte.

In verschiedenen Veröffentlichungen und persönlichen Mitteilungen wurde bisher ebenfalls über Vergrößerungen von normalen Schilddrüsen und präexistenten Strumen während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten berichtet (Tab. 4). Dabei bestand die Therapie im Einzelnen aus

a) Pyrazolonderivaten:

Amidopyrin

Phenylbutazon

Oxyphenbutazon

Phenylbutazon + Amidopyrin

Phenylbutazon + Isopropylaminophenazon

b) Pyrazolonderivaten und Begleitmedikamenten:

Phenylbutazon + Kortikosteroiden

Phenylbutazon + Kortikosteroiden + Vitamin A

Phenylbutazon + ACTH

Phenylbutazon + Amidopyrin + Jod + Dijodtyrosin

Oxyphenbutazon + Kortikosteroiden.

Keine Schilddrüsenvergrößerungen konnten in der Literatur unter einer Therapie von Rheumatikern mit Phenazon oder Noramidopyrimethansulfonat festgestellt werden.

B. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.

In diesem Abschnitt sollen die makroskopischen Schilddrüsenveränderungen zusammengefaßt angegeben werden, die während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten, nach Absetzen der Pyrazolonderivate und während einer zusätzlichen Verabreichung von Schilddrüsenhormonen aufgetreten sind.

1. Verlauf der Strumabildungen.

Veränderungen des Schilddrüsenvolumens lassen sich beim Lebenden durch wiederholte Messungen des Halsumfanges in Höhe der Mitte zwischen Jugulum und Schildknorpel erfassen (Klein 1956). Bei Kindern ist dabei eine gewisse Zunahme des Halsumfanges durch das Körperwachstum zu berücksichtigen (Hunziker 1920 a/b).

Bei rheumatischen Kindern wurde die Entwicklung von Strumen während einer Therapie mit Phenylbutazon bzw. Phenylbutazon und Kortikosteroiden entsprechend den Veränderungen der Halsumfänge in eine "Initialphase", eine "Stagnationsphase" und eine "abfallende Phase" eingeteilt (Beyer 1966). Wir haben die aufeinander folgenden Abschnitte mit gleichsinniger Änderungstendenz des Schilddrüsenvolumens im Verlauf einer Strumabildung unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten "Latenzphase", "Wachstumsphase", "Stagnationsphase" und "Reduktionsphase" genannt.

a) Latenzphase.

In einer ersten Phase, der Latenzphase, wurden während einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten keine objektiv oder subjektiv faßbaren Änderungen des Schilddrüsenvolumens beobachtet. So konnte bei einem elfjährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 19), bei dem es später unter einer Phenylbutazonbehandlung zu einer Strumabildung kam, nach einem Klinikaufenthalt, in dessen Verlauf er täglich 400 Milligramm Phenylbutazon eingenommen hatte, noch keine Größenzunahme der Schilddrüse

Fall- Nr.	Diagnose	Schilddrüse vor Behand- lungsbeginn	Medikation während der Schilddrüsen- vergrößerung	Autor, Jahr der Veröffentlichung
7	Rheumat. Fieber	Normal	Amidopyrin	Beyer 1966
8	Orthopäd. Erkrank.	?	Phenylbutazon	Arden 1954
9	Sek. chron. Poly- arthrititis	Euthyreote Struma	Phenylbutazon	Krüskenper 1955 a, 1956
10	Rheumat. Arthritis	?	Phenylbutazon	Morgans u.M. 1955
11	Chron. Polyarthrit.	?	Phenylbutazon	NN 1956
12	Chron. Polyarthrit.	?	Phenylbutazon	Lassen u.M. 1957
13	Rheumat. Erkrank.	?	Phenylbutazon	Gietka 1960
14	?	?	Phenylbutazon	v. Rechenberg 1961
15	Spondylit. ankylos.	?	Phenylbutazon	Klein 1962 a
16	?	?	Phenylbutazon	Klein 1962 b
17	P.C.P.	Normal	Phenylbutazon	Schmidt 1962
18	Aktiv. rheumat. Arthritis	?	Phenylbutazon	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
19	Rheumat. Arthritis	Normal	Phenylbutazon	Jüngst u.M. 1965
20	Arthritis	?	Phenylbutazon	Gietka u.M. 1965
21	Rheumat. Erkrank.	?	Phenylbutazon	Schuster 1966
22	Rheumat. Arthritis, Normal Morb. Still, Rezidiv. rheumat. Fieber	Normal	Phenylbutazon	Beyer 1966
23	Progress. Polyarthr.	?	Phenylbutazon	Wessel 1967
24	Gonarthrosis deform.	Normal	Phenylbutazon	Wessel 1967
25	Spondylit. ankylos.	?	Phenylbutazon	Meyer 1969
26	P.C.P.	?	Phenylbutazon	Meyer 1969
27	Rheumat. Erkrank.	?	Phenylbutazon	Kölle 1969
28	Rheumat. Erkrank.	?	Phenylbutazon	Behrend 1969
29	Rheumat. Erkrank.	Normal	Phenylbutazon	Leucht 1970
30	?	?	Oxyphenbutazon	NN 1964
31	Rheumat. Erkrank.	Normal	Oxyphenbutazon	Beyer 1966
32	Pelvospondylitis	?	Oxyphenbutazon	Norell 1967 a/b
33	Aktiv. rheumat. Arthritis	?	Phenylbutazon + Amidopyrin	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
34	?	?	Phenylbutazon + Amidopyrin	Petersen u.M. 1964
35	Rheumat. Erkrank.	Normal	Phenylbutazon + Amidopyrin	Baranska u.M. 1964
36	Gelenkerkrankung	Normal	Phenylbutazon + Amidopyrin	Baranska u.M. 1964
37	Lumbalgie	Kleine Struma	Phenylbutazon + Amidopyrin	Baranska u.M. 1964
38	?	Substernale Struma	Phenylbutazon + Amidopyrin	Gietka u.M. 1965
39	Rheumat. Erkrank.	Normal	Phenylbutazon + Isopropylaminoph.	Beyer 1966
40	Rheumat. Arthritis	?	Phenylbutazon + Kortikosteroide	Stoeber 1957
41	Aktiv. rheumat. Arthritis	?	Phenylbutazon + Kortikosteroide	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
42	Rheumat. Arthritis, Normal Morb. Still, Rezidiv. rheumat. Fieber	Normal	Phenylbutazon + Kortikosteroide	Beyer 1966
43	Rheumat. Arthritis	Normal	Phenylbutazon + Kortikosteroide	Oppermann 1967
44	Progr. Polyarthrit.	Normal	Phenylbutazon + Kortikosteroide	Wessel 1967
45	Psoriat. Polyarthr.	?	Phenylbutazon + Kortikosteroide + Vitamin A	Benedek 1962

Fortsetzung

Fortsetzung

46	Aktiv. rheumat. Arthritis	?	Phenylbutazon + ACTH	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
47	Progress. Polyarthr.	?	Phenylbutazon + Amidopyrin + Jod + Dijodtyrosin	Brakier 1961
48	Rheumat. Erkrankung	Normal	Oxyphenbutazon + Kortikosteroide	Beyer 1966

Tab. 4: Literaturberichte und persönliche Mitteilungen über Schilddrüsenvergrößerungen bei Rheumatikern unter einer Behandlung mit Pyrazolon-derivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

festgestellt werden (Jüngst u.M. 1965). Ähnlich wurde bei einem 26-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 44), der täglich außer 7,5 bis 15 Milligramm Prednison fast regelmäßig 400 bis 600 Milligramm Phenylbutazon eingenommen hatte, über zwei Jahre nach Therapiebeginn weder von ihm selbst noch vom behandelnden Arzt etwas Besonderes an seiner Schilddrüse bemerkt (Wessel 1967). Ein Vierteljahr später stellte sich jedoch ein lästiger Druck in der Halsgegend ein. Die Untersuchung des Halses ergab hühnereigroße Schilddrüsenseitenlappen. Desgleichen wurde bei einer 73-jährigen Frau mit einer Gonarthrosis deformans (Fall-Nr. 24), die über fünf Jahre täglich 200 bis 600 Milligramm Phenylbutazon eingenommen hatte, zwei Monate vor Feststellung einer ausgeprägten Struma bei einem stationären Klinikaufenthalt kein krankhafter Befund von Seiten der Schilddrüse erhoben (Wessel 1967).

Die Latenzzeit umfaßt die Zeitspanne zwischen dem Therapiebeginn mit Pyrazolonderivaten und dem Beginn des Schilddrüsenwachstums. Der Beginn der Schilddrüsenvergrößerungen konnte zumeist nicht genau ermittelt werden, da die Strumen überwiegend von den Patienten selbst durch die Beobachtung einer Halsverdickung oder das Auftreten von lokalen Beschwerden bemerkt wurden. Die vorliegenden Angaben über die Zeiträume vom Beginn einer Therapie mit Pyrazolonderivaten bis zur Entdeckung des Schilddrüsenwachstums bewegten sich zwischen einigen Tagen und zehn Jahren (Tab. 5). Dabei waren in einigen Fällen die täglichen Pyrazolonderivatmengen nicht konstant oder die Einnahme erfolgte sporadisch. Außerdem wurden manchmal neben den Pyrazolonderivaten Begleitmedikamente verabreicht. Teilweise hatte auch eine Vorbehandlung mit Pyrazolonderivaten oder anderen Medikamenten stattgefunden. Bei einigen Fällen (Fall-Nr. 3, 5, 9, 37, 38) handelte

Fall- Nr.	Pat.- Alter (Jah- re)	Vorbehandlung	Medikation bis zur Ent- deckung des Schilddrüsen- wachstum	Tagess- dosis (mg)	Zeitraum zwischen Therapie- beginn u. Entdeckung d.Schilddr.- Wachstum	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
24	73	?	Phenylbutazon	200-600	5 Jahre	Wessel 1967
18	Bis 17	?	Phenylbutazon	Über 300/qm KO	Über 3 Wochen	Schultze- Rhonhof u.M. 1964
13	43	?	Phenylbutazon	400	Ca 3 Wo- chen	Gietka 1960
19	11	Keine	Phenylbutazon	400	9 Monate	Jüngst u.M. 1965
10	60	?	Phenylbutazon	400	14 Monate	Morgans u.M. 1955
11	32	Irgapyrin, Amidopyrin, Salicylate	Phenylbutazon	600	1 Monat	NN 1956
36	62	?	Phenylbutazon	600	1 Monat	Baranska u.M. 1964
9	17	Cortison, Phenylbutazon, Irgapyrin	Phenylbutazon	?	9 Wochen	Krüskenper 1955a, 1956
16	?	?	Phenylbutazon	?	3-8 Jahre	Klein 1962 b
20	34	?	Phenylbutazon	?	4 Jahre	Gietka u.M. 1965
15	39	?	Phenylbutazon	?	5 Jahre	Klein 1962 a
37	41	?	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Einige Tage	Baranska u.M. 1964
35	68	?	Phenylbutazon Amidopyrin	375 375	6 Wochen	Baranska u.M. 1964
47	58	?	Phenylbutazon Amidopyrin	?	10 Jahre	Brakier 1961
38	43	?	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	1 Jahr	Gietka u.M. 1965
43	14	Penicillin, Amidopyrin	Phenylbutazon	400/qm KO	14 Monate	Oppermann 1967
44	26	?	Prednison Phenylbutazon	7,5 400-600	2,5 Jahre	Wessel 1967
45	33	?	Prednison Phenylbutazon Dexamethason Vitamin A	7,5-15 400 3 0-200000 I.E./Wo.	5,5 Monate	Benedek 1962
17	5	Keine	Phenylbutazon Chloroquindi- phosphat	400-800	5 Monate	Schmidt 1962
3	27	Azathioprin, Prednisolon	Oxyphenbutazon Prednisolon	300 5-7,5	8 Monate	Verfasser
1	34	Triamcinolon- Acetonid, Prednisolon	Oxyphenbutazon Prednisolon	400 5	5 Monate	Verfasser
5	46	Aspirin, Chloroquindi- phosphat, Indometacin	Oxyphenbutazon Prednisolon	250 u. 550 4 u. 5	3 Monate	Verfasser

Tab. 5: Vorliegende Angaben über die Zeitspannen zwischen dem Therapiebeginn mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten und der Entdeckung von Schilddrüsenvergrößerungen.

es sich um Vergrößerungen von präexistenten Strumen.

b) Wachstumsphase.

In einer zweiten Phase, der Wachstumsphase, traten während einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten in manchen Fällen Schilddrüsenvergrößerungen auf. Dabei kam es nach den vorliegenden Angaben zu einer verhältnismäßig raschen Zunahme des Schilddrüsenvolumens (Tab. 6). Teilweise waren allerdings die Pyrazolonderivatmengen pro Tag im Beobachtungszeitraum nicht konstant oder es lagen keine Angaben über die täglich verabreichten Medikamentmengen vor. In einem Fall (Fall-Nr. 9) handelte es sich um die Vergrößerung einer präexistenten Struma. Bei einer Beobachtung des Schilddrüsenvolumens unter einer längeren Fortführung der Pyrazolonderivatbehandlung wurde eine Zunahme des Strumavolumens bis zu einem maximalen Wert beobachtet. So wurde bei einer 43-jährigen Rheumapatientin (Fall-Nr. 2) eine Vergrößerung einer vorbestehenden Struma unter einer oralen Therapie mit 300 bis 400 Milligramm Oxyphenbutazon und zehn Milligramm Prednisolon bis zu einer konstanten Größe festgestellt (Verfasser). Ähnlich wurde bei einem 33-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 45) unter einer Einnahme von täglich 400 Milligramm Phenylbutazon und drei Milligramm Dexamethason und einer intramuskulären Injektion von zweimal 10000 I.E. Vitamin A pro Woche eine Zunahme der Schilddrüsengröße bis zu einem konstanten Wert beobachtet (Benedek 1962). Bei rheumatischen Kindern waren während einer oralen Behandlung mit konstanten Phenylbutazondosen zwischen 300 und 600 Milligramm (Fall-Nr. 22) oder zusätzlich mit konstanten Kortikosteroiddosen zwischen fünf und zehn Milligramm (Fall-Nr. 42) pro Quadratmeter Körperoberfläche die maximalen Halsumfangzunahmen direkt den täglich verabreichten Medikamentmengen proportional (Beyer 1966, Abb. 1). Die Wachstumszeit umfaßt den Zeitraum zwischen dem Beginn des Schilddrüsenwachstums und seinem Stillstand. Bei den meisten Strumafällen unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten war der Beginn des Strumawachstums unsicher bzw. das Ende willkürlich durch Abbruch der Therapie. So traten bei einer oralen Behandlung von 23 rheumatischen Kindern (Fall-Nr. 22) mit konstanten Phenylbutazondosen zwischen 300 und

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Beobachtungszeitraumes	Tagesdosis (mg)	Beobachtungszeitraum (Wochen)	Veränderung der Schilddrüse bzw. des Halsumfanges	Autor, Jahr der Veröffentlichung
24	73	Phenylbutazon	200-600	8	Bildung einer ausgeprägten Struma	Wessel 1967
17	5	Phenylbutazon	800	8	HU 26 auf 28 cm	Schmidt 1962
12	44	Phenylbutazon	800	Ca 2,5	HU 34,5 auf 37,5 cm	Lassen u.M. 1957
9	17	Phenylbutazon	?	3	HU 33 auf 38 cm	Krüskenper 1955a, 1956
15	39	Phenylbutazon	?	12	Bildung einer Struma	Klein 1962 a

Tab. 6: Vorliegende Angaben über Schilddrüsenvergrößerungen innerhalb eines bestimmten Beobachtungszeitraumes unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Phenylbutazon.

600 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag die maximalen Schilddrüsenvergrößerungen innerhalb der ersten 40 bis 50 Tage nach Behandlungsbeginn auf (Nach Beyer 1966). Dieselben Zeiten wurden bei 31 rheumatischen Kindern (Fall-Nr. 42) während einer oralen Verabreichung von konstanten Phenylbutazonmengen zwischen 300 und 600 Milligramm und konstanten Kortikosteroidmengen zwischen fünf und zehn Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag beobachtet (Nach Beyer 1966).

c) Stagnationsphase.

In einer folgenden dritten Phase, der Stagnationsphase, wurden trotz Fortsetzung der Therapie mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten keine fassbaren Veränderungen des Strumavolumens beobachtet. So wurde ein konstantes Strumavolumen bei rheumatischen Kindern während einer oralen Therapie mit konstanten Phenylbutazon-dosen zwischen 300 und 600 Milligramm (Fall-Nr. 22) bzw. einer zusätzlichen Verabreichung von konstanten Kortikosteroidmengen zwischen fünf und zehn Milligramm (Fall-Nr. 42) pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag festgestellt (Beyer 1966). Ähnlich trat eine Stagnationsphase während einer Strumabildung bei einem 33-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 45) unter einer Einnahme von täglich 400 Milligramm Phenylbutazon, drei Milligramm Dexamethason und einer intramuskulären Injektion von zweimal wöchentlich 100000 I.E. Vitamin A auf (Benedek 1962). Desgleichen wurde eine Stagnationsphase bei einer Strumabildung bei einer 43-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 2) unter einer

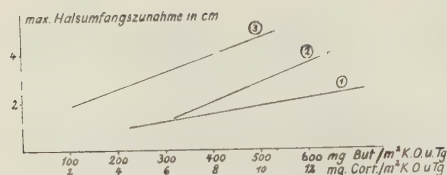


Abb. 1: Maximale Halsumfangzunahmen bei Kindern bis zu 16 Jahren unter einer oralen Applikation von Kortikosteroiden (1), Phenylbutazon (2) bzw. Kortikosteroiden plus Phenylbutazon (3) (Beyer 1966).

täglichen oralen Behandlung mit 300 bis 400 Milligramm Oxyphenbutazon und zehn Milligramm Prednisolon beobachtet (Verfasser).

Die Stagnationszeit umfaßt die Zeitspanne, in der sich das Strumavolumen trotz Fortsetzung der Therapie mit Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten nicht verändert. Bei rheumatischen Kindern (Fall-Nr. 22) betrug die Stagnationszeit während einer oralen Verabreichung von konstanten Phenylbutazon Dosen zwischen 300 und 600 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche etwa 40 bis 50 Tage (Nach Beyer 1966). Bei einer zusätzlichen oralen Gabe von konstanten Kortikosteroidmengen zwischen fünf und zehn Milligramm (Fall-Nr. 42) pro Quadratmeter Körperoberfläche wurde eine Stagnationszeit von 25 bis 35 Tagen beobachtet (Nach Beyer 1966).

d) Reduktionsphase.

In einer folgenden vierten Phase, der Reduktionsphase, kam es trotz Fortsetzung einer Behandlung mit Phenylbutazon und teilweise mit Kortikosteroiden zu einer allmählichen Verkleinerung des Strumavolumens. Diese Reduktionsphase wurde bei rheumatischen Kindern sowohl während einer täglichen Einnahme von konstanten Phenylbutazonmengen zwischen 300 und 600 Milligramm (Fall-Nr. 22) als auch unter einer Kombinationsbehandlung mit zusätzlich konstanten Kortikosteroid Dosen zwischen fünf und zehn Milligramm (Fall-Nr. 42) pro Quadratmeter Körperoberfläche beobachtet (Beyer 1966). Die Reduktionszeit ist diejenige Zeitspanne, in der sich die Struma trotz Fortführung der Phenylbutazon- bzw. Kortikosteroidbehandlung wieder verkleinert. Bei rheumatischen Kindern wurde während einer oralen Phenylbutazontherapie mit konstanten Dosen zwischen 300 und 600 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag (Fall-Nr. 22) die Verminderung des Strumavolumens etwa 60 Tage verfolgt (Nach Beyer 1966). Bei einer Kombinationsbehandlung mit zusätzlich konstanten Kortikosteroid Dosen zwischen fünf und zehn Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und Tag

(Fall-Nr. 42) wurde die Reduktionszeit 25 Tage lang beobachtet (Nach Beyer 1966).

Bei sehr langer Fortführung der Phenylbutazonbehandlung kam es zu einer erneuten Zunahme des Schilddrüsenvolumens. So wurde bei einigen rheumatischen Kindern eine abermalige Zunahme des Halsumfanges im Anschluß an eine Verkleinerung während einer Behandlung mit Phenylbutazon festgestellt (Beyer 1966).

2. Beschaffenheit der Strumen.

Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten liegen Angaben über die Größe, die Gestalt, die Konsistenz, die Verschieblichkeit, die Druckempfindlichkeit und die Durchblutung der Strumen vor.

a) Größe.

Eine gesunde Schilddrüse ist weder sicht- noch tastbar (Benninghoff u.M. 1967). Volumenzunahmen der Schilddrüse werden erst nachweisbar, wenn Massenzunahmen um mehr als das Doppelte des normalen Schilddrüsenengewichtes vorliegen (Klein 1967a). Von einer Struma spricht man nur, wenn die Schilddrüsenvergrößerung wenigstens bei seitlicher Ansicht eine eindeutige Vorwölbung des Halses verursacht (Klein 1967 b).

Nach den wenigen konkreten Mitteilungen über Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten wurden Strumen zwischen Hühnerei- und fast Doppeltfaustgröße beobachtet (Tab. 7). Dabei wurde in einigen Fällen auch Begleitmedikamente verabreicht. Außerdem kam es in zwei Fällen (Fall-Nr. 2, 5) zu einer Vergrößerung von präexistenten Strumen.

b) Gestalt.

Eine gleichmäßige Wucherung des gesamten Schilddrüsenparenchyms führt zu einer diffusen Vergrößerung der Schilddrüse mit Erhalt ihrer groben Form, während es bei einer örtlichen Gewebswucherung einzelner Schilddrüsentile zu einer Knotenstruma kommt (Hamperl 1966). Dabei fallen die Knoten bei der Palpation durch ihre derbere oder prallere Konsistenz gegenüber der weicheren Schilddrüsenumgebung auf (Klein 1967 b).

Nach den vorliegenden Angaben wurden während einer Behand-

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Strumen	Tagesdosis (mg)	Strumagröße	Autor, Jahr der Veröffentlichung
12	44	Phenylbutazon	200	Bedeutende Struma, bes. rechts	Lassen u.M. 1957
19	11	Phenylbutazon	400	Deutliche Zunahme des Halsumfanges	Jüngst u.M. 1965
10	60	Phenylbutazon	400	2-3-Fache Vergrößerung der Schilddr.	Morgans u.M. 1955
11	32	Phenylbutazon	600	Fast doppeltfaustgroße Struma	NN 1956
43	14	Phenylbutazon Prednison	400/qm K0 7,5	Stärkere Struma	Oppermann 1967
44	26	Phenylbutazon Prednison	400-600 7,5-15	Hühnereigroße Schilddrüsenseitenlappen	Wessel 1967
17	5	Phenylbutazon	800	Linker Seitenlappen mäßig vergrößert, Mittellappen und rechter Lappen deutlich vorgewölbt	Schmidt 1962
32	49	Oxyphenbutaz.	300	Bilaterale Struma, bes. rechts	Norell 1967 a/b
5	46	Oxyphenbutaz. Prednisolon	250 u. 550 4 u. 5	Faustgroße Struma	Verfasser
2	43	Oxyphenbutaz. Prednisolon	400 10	Hühnereigroßer Lappen links	Verfasser

Tab. 7: Vorliegende Angaben über die Größe von Strumen, die unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten aufgetreten sind.

lung von Rheumatikern mit normalen therapeutischen Pyrazolonderivatmengen nur diffuse Schilddrüsenvergrößerungen beobachtet (Tab. 8). Dabei wurden in einigen Fällen auch Begleitmedikamente gegeben. Bei einigen Angaben (Fall-Nr. 2, 3, 5, 38) bestand bereits vor der Behandlung mit Pyrazolonderivaten eine Struma. In zwei Fällen, bei denen eine Therapie mit hohen Pyrazolonderivatmengen stattfand, entwickelte sich dagegen eine Mischform zwischen einer diffusen und einer knotigen Struma. So war bei einem fünfjährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 17), bei dem es unter einer oralen Behandlung mit täglich 800 Milligramm Phenylbutazon zu einer Schilddrüsenvergrößerung kam, zwei Monate nach Entdeckung des Schilddrüsenwachstums der linke Schilddrüsenseitenlappen und der Mittellappen diffus vergrößert, während am oberen und unteren Pol des vergrößerten rechten Seitenlappens bis kleinwallnußgroße Knoten getastet werden konnten (Schmidt 1962). Ähnlich zeigte das Operationspräparat bei einem 64-jährigen Rheumapatienten (Fall-Nr. 6), der täglich 450 Milligramm Phenylbutazon, 300 Milligramm Oxyphenbutazon und 2,5 Milligramm Prednisolon eingenommen hatte, neben einer diffusen

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Gestalt der Struma	Autor, Jahr der Veröffentlichung
4	26	Phenylbutazon	200-400	Diffus	Verfasser
10	60	Phenylbutazon	400	Diffus	Morgans u.M. 1955
11	32	Phenylbutazon	600	Diffus	NN 1956
15	39	Phenylbutazon	?	Diffus	Klein 1962 a
20	34	Phenylbutazon	?	Diffus	Gietka u.M. 1965
38	43	Phenylbutazon	375	Diffus	Gietka u.M. 1965
		Amidopyrin	375		
5	46	Oxyphenbutazon	250 u. 550	Diffus	Verfasser
		Prednisolon	4. u. 5		
3	27	Oxyphenbutazon	300	Diffus	Verfasser
		Prednisolon	5-7,5		
2	43	Oxyphenbutazon	300-400	Diffus	Verfasser
		Prednisolon	10		
1	34	Oxyphenbutazon	400	Diffus	Verfasser
		Prednisolon	5-7,5		
17	5	Phenylbutazon	800	Diffus + Knotig	Schmidt 1962
6	64	Phenylbutazon	450	Diffus +	Verfasser
		Oxyphenbutazon	300	Knotig	
		Prednisolon	2,5		

Tab. 8: Vorliegende Angaben über die Gestalt von Schilddrüsenvergrößerungen, die während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolon-derivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten aufgetreten sind.

Vergrößerung beider Seitenlappen zahlreiche bis wallnußgroße Cysten (Verfasser).

c) Konsistenz.

Die Konsistenz von normalem Schilddrüsengewebe ist weich (Bansi 1955).

Nach den vorliegenden Angabe waren von den während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten aufgetretenen Schilddrüsenvergrößerungen diejenigen weich, die seit weniger als zwei Monaten bekannt waren (Tab. 9). Schilddrüsenvergrößerungen, deren Entdeckung zwei und mehr Monate zurücklag, hatten dagegen mit einer Ausnahme alle eine derbe Konsistenz. Dabei wurden teilweise auch Begleitmedikamente verabreicht. Bei zwei Fällen (Fall-Nr. 2, 3) handelte es sich außerdem um die Vergrößerung von präexistenten Strumen.

d) Verschieblichkeit.

Die Schilddrüse ist normalerweise nur an Kehlkopf und Trachea fixiert (Wegelin 1926). Strumen werden daher beim Schlucken mit dem Kehlkopf angehoben, wenn sie nicht anderweitig mit der Umgebung verwachsen sind (Bansi 1955). Außerdem kann die Beweglichkeit einer Struma durch Ver-

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Zeitraum seit Entdeckung der Struma	Konsistenz der Schilddrüse	Autor, Jahr der Veröffentlichung
4	26	Phenylbutazon	200-400	3 Wochen	Weich	Verfasser
19	11	Phenylbutazon	400	3 Wochen	Weich	Jüngst u.M. 1965
2	43	Oxyphenbutazon Prednisolon	300-400 10	3 Wochen	Weich	Verfasser
1	34	Oxyphenbutazon Prednisolon	400 5-7,5	3 Wochen	Weich	Verfasser
3	27	Oxyphenbutazon Prednisolon	300 5-7,5	4 Wochen	Weich	Verfasser
35	68	Phenylbutazon Amidopyrin	375 375	Weniger als 6 Wochen	Weich	Baranska u.M. 1964
15	39	Phenylbutazon	?	3 Monate	Weich	Klein 1962 a
17	5	Phenylbutazon	800	2 Monate	Derb	Schmidt 1962
10	60	Phenylbutazon	400	3 Monate	Derb	Morgans u.M. 1955
11	32	Phenylbutazon	600	3 Monate	Derb	NN 1956
33	57	Phenylbutazon Amidopyrin Jod Dijodtyrosin	? ? ? ?	9 Monate	Derb	Brakier 1961

Tab. 9: Vorliegende Angaben über die Konsistenz von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

schieben auf ihrer Unterlage geprüft werden.

Nach den vorliegenden Angaben waren alle Strumen, die sich unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten entwickelten, sowohl beim Schluckversuch als auch bei einer Verschiebung auf der Unterlage mehr oder weniger gut beweglich (Tab. 10). Bei manchen Patienten wurden allerdings auch Begleitmedikamente verabreicht. Außerdem bestand in einigen Fällen (Fall-Nr. 2, 3, 5) bereits vor der Therapie mit Pyrazolonderivaten eine Struma.

e) Druckempfindlichkeit.

Die normale Schilddrüse ist nicht druckempfindlich. Druckempfindliche Schilddrüsen weisen auf entzündliche Vorgänge in diesem Organ hin (Oberdisse 1967a). Nach den vorliegenden Angaben konnte bei Schilddrüsenvergrößerungen, die während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten aufgetreten sind, keine Druckempfindlichkeit festgestellt werden (Tab. 11). In einigen Fällen bekamen die Patienten auch Begleitmedikamente. Bei drei Rheumatikern (Fall-Nr. 2, 3, 5) wurde eine Vergrößerung einer präexistenten Struma beobachtet.

f) Durchblutung.

Eine Vermehrung der Schilddrüsendurchblutung kann sich

Fall- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tages- dosis (mg)	Beweglichkeit der Struma	Autor, Jahr der Veröffentlichung
17	5	Phenylbutazon	800	Schluckverschieb- lich	Schmidt 1962
4	26	Phenylbutazon	200-400	Schluckverschieb- lich	Verfasser
47	57	Phenylbutazon Amidopyrin Jod Dijodtyrosin	? ? ? ?	Mit der Umgebung nicht verwachsen	Brakier 1961
5	46	Oxyphenbutazon Prednisolon	250 u. 550 4 u. 5	Auf der Unterlage beweglich	Verfasser
3	27	Oxyphenbutazon Prednisolon	300 5-7,5	Schluckverschieb- lich	Verfasser
2	43	Oxyphenbutazon Prednisolon	300-400 10	Schluckverschieb- lich	Verfasser
1	34	Oxyphenbutazon Prednisolon	400 5-7,5	Schluckverschieb- lich	Verfasser

Tab. 10: Vorliegende Angaben über die Beweglichkeit von Schilddrüsenvergrößerungen, die unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten aufgetreten sind.

Fall- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tages- dosis (mg)	Druckempfindlich- keit der Struma	Autor, Jahr der Veröffentli- chung
4	26	Phenylbutazon	200-400	Keine	Verfasser
19	11	Phenylbutazon	400	Keine	Jungst u.M. 1965
37	41	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Keine	Baranska u.M. 1964
5	46	Oxyphenbutazon Prednisolon	250 u. 550 4. u. 5	Keine	Verfasser
3	27	Oxyphenbutazon Prednisolon	300 5-7,5	Keine	Verfasser
2	43	Oxyphenbutazon Prednisolon	300-400 10	Keine	Verfasser
1	34	Oxyphenbutazon Prednisolon	400 5-7,5	Keine	Verfasser

Tab. 11: Vorliegende Angaben zur Druckempfindlichkeit bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

einmal in einem beim Auflegen der Hand auf die Schilddrüse fühlbaren Schwirren äußern (Bansi 1955). Zum anderen kann sie sich in einem auskultatorisch erfaßbaren Geräusch bemerkbar machen (Lian u.M. 1933, Lian u.M. 1950, Lian 1952) In der Literatur liegen einige Angaben über die Durchblutung von Strumen vor, die unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten aufgetreten sind (Tab.12) Danach konnten in einigen Fällen keine Zeichen einer vermehrten Schilddrüsendurchblutung beobachtet werden. Bei zwei Fällen wurden dagegen Befunde erhoben, die für eine vermehrte Schilddrüsendurchblutung sprechen. Nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung verschwanden in einem Fall

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tages- dosis (mg)	Durchblutungs- zeichen der Struma	Autor, Jahr der Veröffentlichung
12	44	Phenylbutazon	200	Kein Sausen oder Schwirren	Lassen u.M. 1957
10	60	Phenylbutazon	400	Kein Gefäß- schwirren	Morgans u.M. 1955
20	34	Phenylbutazon	?	Kein Schwirren oder Sausen	Gietka u.M. 1965
37	41	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Keine Gefäßge- räusche	Baranska u.M. 1964
35	68	Phenylbutazon Amidopyrin	375 375	Gefäßgeräusche im linken Lap- pen	Baranska u.M. 1964
32	49	Oxyphenbutazon	300	Über der gan- zen Struma kräftiges Bla- sen und Schwir- ren	Norell 1967 a/b

Tab. 12: Vorliegende Angaben über Zeichen einer vermehrten Durchblutung von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten.

(Fall-Nr. 32) die Zeichen der vermehrten Schilddrüsendurchblutung.

3. Lokale Druckerscheinungen.

Eine Schilddrüsenvergrößerung kann zu einer Verdrängung der schilddrüsenbenachbarten Organe führen. Dabei kann es zu einer Behinderung des Schluckaktes kommen. Bei einer Einengung der Trachea kann auch eine Behinderung der Atmung und bei einer gleichzeitigen reaktiven Hyperämie und Hyperplasie der gestauten Schleimhaut eine Heiserkeit auftreten (Michels 1965). Eine Recurrensparese äußert sich dagegen oft in einer schnarrenden Heiserkeit mit einer Neigung zu stetigem Räuspern (Klein 1967a). Bei einer länger dauernden Trachealbehinderung und Stauungen kann es über eine Zunahme des Pulmonaldruckes zu einer Rechtsinsuffizienz des Herzens (Kropfherz) kommen (Hofbauer 1935).

Nach den vorliegenden Angaben konnte bei einem Teil der während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten aufgetretenen Schilddrüsenvergrößerungen keine lokalen Drucksymptome beobachtet werden (Tab. 13). Bei einem anderen Teil der Strumaträger traten dagegen ein Globusgefühl im Hals, eine Behinderung des Schluckaktes, Atemnot, Heiserkeit und eine halbseitige Recurrensparese auf. Allerdings wurden bei einigen Patienten auch Begleitmedikamente verabreicht. In einigen Fällen (Fall-Nr. 2, 3, 5, 38) handelte es sich außerdem um eine Vergrößerung von präexistenten Strumen, wobei

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Lokale Beschwerden	Autor, Jahr der Veröffentlichung
24	73	Phenylbutazon	200-600	Druck- und Kloß-Wesselgefühl im Hals	1967
19	11	Phenylbutazon	400	Behinderung des Schluckaktes	Jüngst u.M. 1965
17	5	Phenylbutazon	800	Keine Beschwerden	Schmidt 1962
38	43	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Atemnot	Gietka u.M. 1965
44	26	Phenylbutazon Prednison	400-600 7,5-15	Druck im Hals	Wessel 1967
47	57	Phenylbutazon Amidopyrin Jodid Dijodt yrosin	? ? ? ?	Heiserkeit	Brakier 1961
5	46	Oxyphenbutazon Prednisolon	250 u. 550 4 u. 5	Globusgefühl im Hals, Atemnot, Heiserkeit, Halbseitige Recurrens-parese	Verfasser
3	27	Oxyphenbutazon Prednisolon	300 5-7,5	Engegefühl im Hals, Halsschmerzen, Heiserkeit	Verfasser
2	43	Oxyphenbutazon Prednisolon	300-400 10	Schluckbeschwerden, Halsschmerzen	Verfasser
6	64	Phenylbutazon Oxyphenbutazon Prednisolon	450 300 2,5	Rauhe, tiefe Stimme	Verfasser

Tab. 13: Vorliegende Angaben über lokale Druckerscheinungen bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

aber die lokalen Beschwerden erst bei einer Vergrößerung der Strumen unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten auftraten.

4. Beseitigung der Strumen.

Die Beseitigung von Schilddrüsenvergrößerungen, die unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten aufgetreten sind, wurde durch das Absetzen des Pyrazolonderivates, durch zusätzliche Gaben von Schilddrüsenhormonen oder durch eine operative Entfernung der Struma erreicht.

a) Absetzen des Pyrazolonderivates.

Nach Absetzen des Pyrazolonderivates bzw. Ersatz durch ein Antirheumatikum einer anderen Stoffklasse konnte in vielen Fällen in verhältnismäßig kurzer Zeit eine spontane Rückbildung der Strumen beobachtet werden (Tab. 14). Teilweise wurden dabei die Begleitmedikamente weitergegeben (Fall-Nr. 1, 3, 43, 45), teilweise wurde jegliche

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tages- dosis (mg)	Schilddrüse vor bzw. nach Abbruch der Pyrazolonderi- vattherapie	Zeitraum nach Ab- bruch der Pyrazolon- derivatbe- handlung	Autor, Jahr der Veröf- fentlichung
24	73	Phenylbutazon	200-600	HU 46-40 cm	5 Wochen	Wessel 1967
19	11	Phenylbutazon	400	HU 37-35 cm	16 Tage	Jungst u.M. 1965
10	60	Phenylbutazon	400	2-3-fach- Normal	1 Monat	Morgans u.M. 1955
17	5	Phenylbutazon	800	HU 28-26 cm	2 Monate	Schmidt 1962
9	17	Phenylbutazon	?	HU 38-30 cm	3 Wochen	Kruskemper 1955 ⁴ , 1956
23	47	Phenylbutazon	?	HU 44,5-42,5 cm HU 44,5-40 cm	2 Wochen 10 Wochen	wessel 1967
43	14	Phenylbutazon Prednison	400/qm 7,5	KO HU 37-32 cm	2 Monate	Oppermann 1967
20	34	Phenylbutazon	?	Struma-Normal	2 Monate	Gietka u.M. 1965
38	43	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Struma-Verklei- nerung auf die Hälfte	1 Woche	Gietka u.M. 1965
45	33	Phenylbutazon Dexamethason Vitamin A	400 3 0-200000 I.E./Wo	Struma-Normal	1 Monat	Benedek 1962
3	27	Oxyphenbutazon Prednisolon	300 5-7,5	HU 39-36,5 cm	9 Wochen	Verfasser
1	34	Oxyphenbutazon Prednisolon	400 5-7,5	Struma-Normal	Wenige Wo- chen	Verfasser

Tab. 14: Vorliegende Angaben über die Rückbildung von Schilddrüsenvergrößerungen nach Abbruch einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten.

Medikation abgesetzt. In einem Fall führte die Umstellung auf ein anderes Pyrazolonderivat zu einer Verkleinerung der Struma. So wurde bei einem 26-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 23) die Verkleinerung einer Struma, die während einer Behandlung mit täglich 400 bis 600 Milligramm Phenylbutazon und 7,5 bis 15 Milligramm Prednison entstanden war, durch Umsetzen auf therapeutische Amidopyrimengen beobachtet (Wessel 1967).

b) Gaben von Schilddrüsenhormonen.

In Fällen, bei denen auf die Behandlung mit Pyrazolonderivaten nicht verzichtet werden konnte, war es möglich, durch zusätzliche Verabreichung von Schilddrüsenhormonen eine Rückbildung der Strumen zu erreichen oder ihre erneute Bildung nach Fortführung der Behandlung mit Pyrazolonderivaten zu verhindern. Die Zufuhr von Schilddrüsenhormonen kann dabei in Form von Thyreoidea siccata (z.B. Thyreoidin "Merck"/Merck, Thyreohorm/Hormon-Chemie, Thyreoid-Dispert/

Kali-Chemie, Thyreoidea "Henning" / Henning, Astrumin / Mack), L-Trijodthyronin (z.B. Thybon / Hoechst, Thybon forte / Hoechst) oder L-Thyroxin (z.B. L-Thyroxin "Henning / Henning") erfolgen. So wurde bei einem 39-jährigen Mann mit einer Spondylitis ankylosans (Fall-Nr. 15) nach Rückbildung einer Struma durch Absetzen einer oralen Phenylbutazonbehandlung ihre erneute Bildung durch gleichzeitige Verabreichung von Phenylbutazon und 0,1 Gramm Thyreoidea siccata verhindert (Klein 1962 a). Ähnlich konnte bei einer 60-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 10) nach Rückbildung einer Phenylbutazonstruma durch Abbruch der Medikation die abermalige Entwicklung eines Kropfes durch Zugabe von täglich 0,2 Milligramm L-Thyroxin zur Behandlung mit 400 Milligramm Phenylbutazon pro Tag unterdrückt werden (Morgans u.M. 1955). Bei Kindern zwischen zwei und 17 Jahren (Fall-Nr. 18) konnte eine Strumabildung während einer Behandlung mit Phenylbutazon durch Gaben von L-Trijodthyronin (Thybon) "günstig beeinflusst" werden (Schultze-Rhönhof u.M. 1964). In einigen Fällen wurde eine Rückbildung der Strumen (Fall-Nr. 35, 36, 37) nach Absetzen der Pyrazolonderivate durch eine Verabreichung von Schilddrüsenhormonen unterstützt (Baranska u.M. 1964).

c) Strumektomie.

In der Literatur fanden sich keine Berichte über die operative Entfernung von Schilddrüsenvergrößerungen, die während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten entstanden sind. Dagegen wurden zwei Rheumapatienten der Rheumatikerambulanz, bei denen sich eine Schilddrüsenvergrößerung unter einer Therapie mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten einstellte, einer Strumektomie zugeführt. So wurde die 46-jährige Rheumapatientin A.S. (Fall-Nr. 5), bei der sich eine Vergrößerung einer präexistenten Struma unter einer oralen bzw. rektalen Therapie mit 250 oder 550 Milligramm Oxyphenbutazon und vier oder fünf Milligramm Prednisolon entwickelte, wegen einer halbseitigen Recurrensaparese, verbunden mit einem pathologischen Herzbefund, am Kropf operiert (Verfasser). Ebenso mußte sich der 64-jährige Rheumatiker H.M. (Fall-Nr. 6), bei dem sich eine Struma unter der Einnahme von täglich 300 Milligramm Oxyphenbutazon, 450 Milligramm Phenylbutazon und 2,5 Milligramm Prednisolon entwickelte, offenbar

wegen einer Beteiligung des Nervus recurrens einer Kropfoperation unterziehen (Verfasser).

5. Reproduzierbarkeit der Strumen.

Nach einer Rückbildung der Strumen durch Absetzen der Pyrazolonderivate konnten diese durch eine erneute Verabreichung der Pyrazolonderivate in der früheren Dosis wieder produziert werden. Bisher wurden in der Literatur drei Strumareproduktionen unter einer Therapie mit Phenylbutazon und teilweise mit Begleitmedikamenten und eine während einer Behandlung mit Oxyphenbutazon beschrieben. Im Folgenden sollen diese Strumafälle kurz wiedergegeben werden.

- a) Bei einer 60-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 10) wurde nach einer 17-monatigen Einnahme von täglich 400 Milligramm Phenylbutazon eine zwei- bis dreifache Vergrößerung der Schilddrüse festgestellt (Morgans u.M. 1955). Einen Monat nach Abbruch der Phenylbutazontherapie war der Kropf nicht mehr tastbar. Eine sodann erneut verabreichte orale Phenylbutazondosis von täglich 400 Milligramm führte innerhalb eines Monats wieder zu einem Kropf von der alten Größe. Nach dem abermaligen Absetzen des Phenylbutazons ging der Kropf in zwei Wochen völlig zurück.
- b) Bei einem 33-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 45) wurde etwa fünf Monate nach Beginn einer oralen Phenylbutazonbehandlung mit 400 Milligramm pro Tag und etwa vier Wochen nach Beginn einer gleichzeitigen intramuskulären Injektion von zweimal 100000 I.E. Vitamin A pro Woche eine Schilddrüsenvergrößerung beobachtet (Benedek 1962). Etwa einen Monat nach Feststellung der Struma wurde das Phenylbutazon abgesetzt. Nach weiteren vier Wochen war der Kropf trotz Fortsetzung der Vitamin A-Therapie nicht mehr tastbar. Etwa fünf Monate nach der erneuten oralen Verabreichung von 400 Milligramm Phenylbutazon pro Tag und einen Monat nach Wiederaufnahme der Vitamin A-Behandlung in der früheren Weise wurde abermals eine Struma beobachtet, die aber nicht mehr die frühere Größe erreichte. Während des ganzen Beobachtungszeitraumes nahm der Patient außerdem zwischen 1,5 und drei Milligramm Dexamethason ein.
- c) Bei einer 44-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 12) entwickelte sich im Laufe einer dreijährigen Einnahme von täglich 200 Milligramm Phenylbutazon eine Struma (Lassen u.M. 1957). Nach einer etwa vierteljährigen Pause wurde

die orale Behandlung mit Phenylbutazon ein Dreivierteljahr fortgesetzt. In dieser Zeitspanne war der Patientin eine erneute Zunahme des Halsumfanges aufgefallen. Nach Abbruch der Phenylbutazontherapie ging die Struma unter ärztlicher Aufsicht völlig zurück. Während einer erneuten oralen Verabreichung von Phenylbutazon trat die Struma abermals in Erscheinung.

- d) Bei einem 49-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 32) wurde zwölf Monate nach einer täglichen Einnahme von 300 Milligramm Oxyphenbutazon eine diffuse Struma ärztlich festgestellt (Norell 1967 a/b). Einen Monat nach Abbruch der Oxyphenbutazontherapie war der Kropf völlig zurückgegangen. In der Folgezeit nahm der Patient nur sporadisch Oxyphenbutazon ein. Etwa nach einem halben Jahr bemerkte der Patient wieder ein Anwachsen der Schilddrüse, das sich zwei Monate später unter einer Einnahme von insgesamt 5000 Milligramm Oxyphenbutazon innerhalb von vier Wochen deutlich steigerte.

C. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.

Die Schilddrüse besteht normalerweise aus durch Bindegewebe unvollständig abgegrenzten Läppchen, die ihrerseits aus Follikeln aufgebaut sind (Wallraff 1962). Die Follikel werden von einem einschichtigen Epithel ausgekleidet, das einer Basalmembran aufsitzt. Die Follikelzellen scheiden ein flüßiges Sekret, das Schilddrüsenkolloid, in das Follikellumen ab. Form und Größe der Follikel und ihrer Zellen sowie die Dichte des Kolloids sind vom Funktionszustand der Schilddrüse abhängig.

Bisher liegen nur mikroskopische Beschreibungen von Pyrazolon-derivatstrumen nach Abbruch der Medikation vor. Im Folgenden sollen die histologischen Strumapräparate kurz geschildert werden.

1. Bei einem 49-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 32), bei dem sich eine Struma unter der Einnahme von täglich maximal 300 Milligramm Oxyphenbutazon entwickelte, zeigte die mikroskopische Untersuchung einer Probeexzision aus der Struma weniger als vier Wochen nach Abbruch der Oxyphenbutazonbehandlung ein hochzylindrisches Follikel Epithel und einen Mangel an Kolloid (Norell 1967 a/b).
2. Bei einem 64-jährigen Rheumapatienten (Fall-Nr. 6), bei dem sich eine Struma unter der oralen Einnahme von täglich 450 Milligramm Phenylbutazon, 300 Milligramm Oxyphenbutazon und 2,5 Milligramm Prednisolon entwickelt hatte, ergab die histo-

logische Untersuchung der Struma wahrscheinlich wenige Tage nach Absetzen der Medikation eine nodöse Aufteilung des Schilddrüsenparenchyms durch ein netzig strukturiertes Stroma (Verfasser, Abb. 2). Die Knoten bestanden meist aus kleinen Follikeln mit einem teilweise hohen Epithel. Daneben waren aber auch zystisch umgewandelte Follikel zu sehen. An einigen Stellen fanden sich kleine adenomartige Epithelproliferationen (Abb. 3). Ausnahmsweise bestanden auch herdförmige Erweichungszonen des Parenchyms. Malignitätszeichen wurden nicht beobachtet.

3. Bei einer 46-jährigen Rheumapatientin (Fall-Nr. 5), bei der sich eine präexistente Struma unter einer oralen bzw. rektalen Therapie mit 250 oder 550 Milligramm Oxyphenbutazon und vier oder fünf Milligramm Prednisolon vergrößerte, zeigte die mikroskopische Untersuchung der Struma sechs Wochen nach Abbruch der Therapie ebenfalls eine noduläre Unterteilung des Schilddrüsenparenchyms durch schmale kernarme kollagene Faserzüge (Verfasser, Abb. 4). Die kleinen bis mittelgroßen Follikel waren mit einem hohen Epithel ausgekleidet. In den Lichtungen der Follikel fand sich ein homogenes, eosinrotes Kolloid mit großen zahlreichen peripheren Vakuolen. In einigen Abschnitten waren kleinfollikuläre bis solide Epithelproliferationen ohne Zell- und Kernatypien zu sehen. An manchen Stellen drängte breites hyalinisiertes interstitielles Gewebe die Follikel auseinander. Gelegentlich waren größere frische Blutungen und herdförmige Parenchymnekrosen zu sehen. Am Rande der Strumaknoten konnten selten Lymphfollikel im Interstitium beobachtet werden (Abb. 5).

D. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel.

Der periphere Schilddrüsenhormonspiegel ist eine Resultante aus Hormoninkretion und Hormonverbrauch (Klein 1967b). Er kann beim Lebenden im Serum direkt bestimmt werden (z.B. PBJ- oder BEJ-Bestimmung). Im peripheren Gewebe ist eine indirekte Erfassung des Schilddrüsenhormonspiegels durch seine Auswirkung auf den Gewebsstoffwechsel möglich (z.B. Grundumsatz- bzw. Serumcholesterinbestimmung, Beobachtung klinischer Befunde).

1. PBJ und BEJ.

Die Schilddrüsenhormone sind im menschlichen Serum größtenteils an das thyroxinbindende Globulin (Deiss u.M. 1952, Gordon u.M. 1952, Maurer u.M. 1952/1953, Horst u.M. 1953, Ingbar

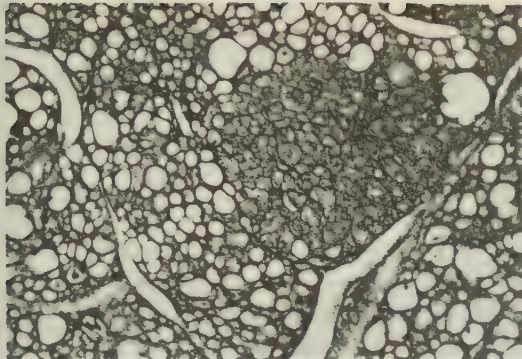


Abb. 2: Histologisches Präparat einer Schilddrüsenvergrößerung bei einem 64-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 6) unter einer oralen Applikation von täglich 450 Milligramm Phenylbutazon, 300 Milligramm Oxyphenbutazon und 2,5 Milligramm Prednisolon wahrscheinlich wenige Tage nach Abbruch der Medikation. Färbung nach van Gieson.

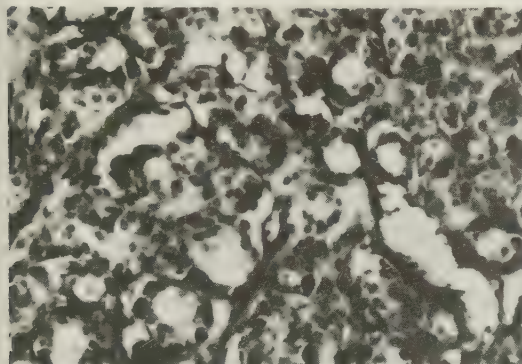


Abb. 3: Vergrößerung des adenomartigen Knotens aus dem Strumapräparat der Abb. 2.

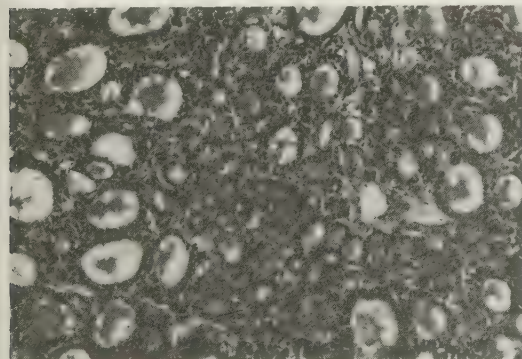


Abb. 4: Histologisches Präparat einer Vergrößerung einer präexistierenden Struma bei einer 46-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 5) unter einer oralen bzw. rektalen Applikation von täglich 250 oder 550 Milligramm Oxyphenbutazon und vier oder fünf Milligramm Prednisolon sechs Wochen nach Abbruch der Medikation. Färbung: Hämatoxylin-Eosin.

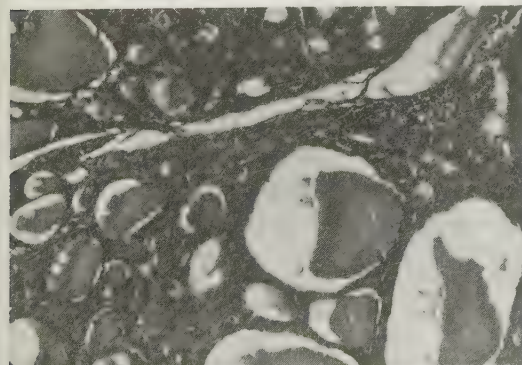


Abb. 5: Vergrößerung eines Lymphfollikels aus dem Strumapräparat der Abb. 4.

1960, Robbins u.M. 1960, Oppenheimer 1968), das Präalbumin (Ingbar 1958, Hollander u.M. 1962, Raz u.M. 1969) und das Albumin (Sterling u.M. 1961, Tabachnik 1964) gebunden. Nur ein geringer Teil der Schilddrüsenhormone ist im Serum ungebunden (Willmanns 1943, Gerbaulet u.M. 1955, Klein 1955, Korsgaard-Christensen 1960, Liewendahl 1969).

Die Ermittlung der proteingebundenen Schilddrüsenhormone kann durch die chemische Bestimmung des proteingebundenen Jodes (PBJ) im Serum erfolgen. Die Normalwerte liegen hierfür zwischen 4,0 und 8,0 Gammaprozent (Taurog u.M. 1946/1948, Barker 1948, Barker u.M. 1950/1951, Brown u.M. 1953, Klein 1954a). Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten gibt es einige Angaben über das PBJ (Tab. 15). Danach wurden überwiegend erniedrigte PBJ-Werte beobachtet. In einem Fall (Fall-Nr. 5) handelte es sich allerdings um die Vergrößerung einer präexistenten Struma. Nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung kam es bei den erniedrigten PBJ-Werten zu einem Anstieg derselben. Bei zwei Fällen wurde dagegen ein normales PBJ festgestellt. In einem weiteren Fall war das PBJ erhöht.

Da das PBJ auch an Eiweiß gebundenes Dijodtyrosin und exogene Jodverbindungen enthalten kann, stellt das mit Butanol extrahierbare Plasmajod (BEJ) ein genaueres Maß für den proteingebundenen Hormonjodgehalt des Blutes dar (Klein 1960 a). Bei Schilddrüsennormalen betragen die BEJ-Werte 3,0 bis 6,5 Gammaprozent (Man u.M. 1951, Chesky u.M. 1953, Klein 1953/1954a, Durham u.M. 1954). Bei einer Strumabildung während der Behandlung eines Rheumatikers mit Phenylbutazon wurde ein erniedrigtes BEJ beobachtet (Klein 1962 b). Dieses normalisierte sich innerhalb von sechs Monaten nach Abbruch der Phenylbutazonbehandlung. Bei zwei weiteren Strumafällen unter einer Phenylbutazonbehandlung wurden dagegen normale BEJ-Werte festgestellt (Klein 1962 b).

2. Grundumsatz.

Im Grundumsatz wird der Sauerstoffverbrauch unter den Bedingungen fehlender Muskel- und Verdauungsarbeit gemessen (Klein 1967 b). Soweit den Intermediärstoffwechsel störende extrathyreoidale Prozesse ausgeschlossen werden können, besteht eine Korrelation zwischen dem Sauerstoffverbrauch und dem Gehalt des Blutes an Schilddrüsenhormonen (Bruger u.M.

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	PBJ während und nach der Medikation (Gamma%)	Zeit nach Abbruch d. Medikation	Autor, Jahr der Veröffentlichung
24	73	Phenylbutazon	200-600	7,5 ?		Wessel 1967
19	11	Phenylbutazon	400	? 4,8	8 Wochen	Jüngst u.M. 1965
12	44	Phenylbutazon	800	0,9 1,9	2 Tage	Lassen u.M. 1957
17	5	Phenylbutazon	800	9,6 ?		Schmidt 1962
15	39	Phenylbutazon	?	1,8 3,1	2 Wochen	Klein 1962 a
43	14	Phenylbutazon	400/qm KO	1,0 2,9	3 Wochen	Oppermann 1967
		Prednison	7,5	4,8	7 Wochen	
45	33	Phenylbutazon Dexamethason Vitamin A	400 3 200000 I.E./Wo	4,0 4,9		Benedek 1962
5	46	Oxyphenbutaz.	250 u. 550	? 1,8	1 Woche	Verfasser
		Prednisolon	4 u. 5			
32	49	Oxyphenbutaz.	300	2,4 ?		Norell 1967a/b

Tab. 15: Vorliegende Angaben über das PBJ bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten während und nach Abbruch der Medikation.

1951, Fitting u.M 1956, Fowler u.M. 1957). Die Normalwerte liegen dann zwischen -15 und +25 Prozent (Klein 1967 b). Nach den vorliegenden Angaben wurden während des Auftretens von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten überwiegend normale Grundumsatzwerte gemessen (Tab. 16). Bei einer Patientin (Fall-Nr. 38) bestand allerdings bereits vor der Therapie mit Pyrazolonderivaten eine Struma. Bei zwei niedrig normalen Grundumsatzwerten kam es nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung zu einem Anstieg des Grundumsatzes. In zwei Fällen wurde während der Therapie mit Pyrazolonderivaten eine Erhöhung des Grundumsatzes festgestellt.

3. Serumcholesterin.

Bei einer Erhöhung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels (Hyperthyreose, exogene Schilddrüsenhormonzufuhr) wurde ein Abfall des Serumcholesterins, bei einer Erniedrigung der peripheren Schilddrüsenhormone (Hypothyreose, antithyreoidale Substanzen) dagegen ein Anstieg der Serumcholesterins beobachtet (Peters u.M. 1950, Bansil 1955, Gould 1959, Roseman u.M. 1952, Grab u.M. 1959, Van Zyl 1959, Means u.M. 1963).

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Grundumsatz während und nach der Medikation(%)	Zeit nach Abbruch d. Medikation	Autor, Jahr der Veröffentlichung
24	73	Phenylbutazon	200-600	+13 ?		Wessel 1967
15	39	Phenylbutazon	?	-14 +4	2 Wochen	Klein 1962 a
20	34	Phenylbutazon	?	+26 ?		Gietka u.M. 1965
38	43	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	+56 ?		Gietka u.M. 1965
47	58	Phenylbutazon Amidopyrin Jodid Dijodtyrosin	? ? ? ?	-7 ?		Brakier 1961
44	26	Phenylbutazon Prednison	400-600 7,5-15	-11 Anstieg	? ?	Wessel 1967
45	33	Phenylbutazon Dexamethson Vitamin A	400 3 200000 I.E./Wo	-4 ?		Benedek 1962

Tab. 16: Vorliegende Angaben über den Grundumsatz bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten während und nach Abbruch der Medikation.

Andererseits ist die Beeinflussung des Serumcholesterinspiegels durch einen abnormalen Schilddrüsenhormongehalt im Blut oft so gering, daß die Mittelwerte selbst von größeren Kontingen-ten von Schilddrüsenkranken keine signifikante Abweichung von der Norm ergaben (Schettler 1951). Bei Gesunden besteht je nach Örtlichkeit und Bestimmungsmethode eine Schwankungs-breite zwischen 150 und 300 Milligrammprozent (Klein 1967 b). Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Be-gleitmedikamenten wurden nach den vorliegenden Angaben über-wiegend normale Serumcholesterinwerte festgestellt (Tab. 17). Nur bei einem Fall war das Serumcholesterin erhöht.

4. Klinische Befunde.

Ein gestörter Schilddrüsenhormonspiegel im Gewebe kann sich in klinisch faßbaren Veränderungen des Körpers ausdrücken. Bei leichteren Hormonjodsenkungen wurden eine allgemeine Antriebsschwäche und Ermüdbarkeit, Nervosität, Gewichtszu-nahme, trockene und teigig verdickte Haut, Verstopfung und Menstruationsstörungen sowie eine vermehrte Kälteempfindlich-keit beobachtet (Jacobson 1938, Merkelbach 1939, Bansi 1941). In der Latenzphase wurden keine Zeichen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels bisner beschrieben. So erhielt ein funfjähriger Rheumatiker (Fall-Nr. 17), bei dem sich

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Serumcholesterin (mg%)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
10	60	Phenylbutazon	400	330	Morgans u.M. 1955
36	62	Phenylbutazon	600	168	Baranska u.M. 1964
12	44	Phenylbutazon	800	200	Lassen u.M. 1957
20	34	Phenylbutazon	?	191	Gietka u.M. 1965
17	5	Phenylbutazon	800	236	Schmidt 1962
35	68	Phenylbutazon	375	211	Baranska u.M. 1964
		Amidopyrin	375		
47	58	Phenylbutazon	?	212	Brakier 1961
		Amidopyrin	?		
		Jodid	?		
		Dijidtyrosin	?		
45	33	Phenylbutazon	400	150	Benedek 1962
		Dexamethason	3		
		Vitamin A	200000		
			I.E./Wo		

Tab. 17: Vorliegende Angaben über das Serumcholesterin bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

später eine Phenylbutazonstruma entwickelte, innerhalb von sechs Monaten 38 Gramm Phenylbutazon, ohne daß klinisch irgendwelche Nebenwirkungen beobachtet worden wären (Schmidt 1962). Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten wurden in einigen Fällen euthyreote klinische Befunde erhoben (Tab. 18). Bei einer Reihe von Strumafällen kam es dagegen zu klinischen Erscheinungen, wie sie bei leichten Hypothyreosen beobachtet werden. Allerdings handelte es sich bei einigen Fällen (Fall-Nr. 2, 5, 9, 37, 38) um Vergrößerungen von präexistenten Strumen, wobei aber die Hypothyreoszeichen erst bei der Vergrößerung der Strumen auftraten.

E. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.

Die Biosynthese und der Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone können durch den endogenen Jodumsatz beschrieben werden, da Jod im Körper ausschließlich zur Bildung der Schilddrüsenhormone verwendet wird (Klein 1960a). Die Verteilung des exogen zugeführten radioaktiven Jodes läßt sich in vivo und in vitro durch seine Strahlung verfolgen. Da sich das radioaktive Jod dem Kreislauf des körpereigenen Jodes anschließt, gewährt eine quantitative Verfolgung des Radiojodes einen Einblick in die Dynamik des Jodstoffwechsels im Körper. Die zugeführte Radiojodmenge muß allerdings so klein sein, daß sie die aktuelle Situation des Jodhaushaltes nicht stört.

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Zeichen einer Schilddrüsenfunktionsstörung	Autor, Jahr der Veröffentlichung
12	44	Phenylbutazon	200	Keine	Lassen u.M. 1957
24	73	Phenylbutazon	200-600	Keine	Wessel 1967
19	11	Phenylbutazon	400	Keine	Jüngst u.M. 1965
10	60	Phenylbutazon	400	Kälteempfindlichkeit, Gesicht leicht myxodematös, Haut normal	Morgans u.M. 1955
11	32	Phenylbutazon	600	Gedunsenes Gesicht, Un- terschenkeleödeme	NN 1956
17	5	Phenylbutazon	800	Keine	Schmidt 1962
20	34	Phenylbutazon	?	Feuchte, kalte Hände, Kein Fingertremor, EKG normal	Gietka u.M. 1965
9	17	Phenylbutazon	?	Keine	Krüskenper 1955 _a , 1956
23	47	Phenylbutazon	?	Keine	Wessel 1967
15	39	Phenylbutazon	?	Müdigkeit, Verlangsamung, Verstopfung, trockene Haut	Klein 1962 a
38	43	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Nervosität, Mitzewellen Keine Abmagerung, kalte Hände	Gietka u.M. 1965
37	41	Phenylbutazon Amidopyrin	250 250	Keine	Baranska u.M. 1964
35	68	Phenylbutazon Amidopyrin	375 375	Minimale Schwellung der Extremitäten und des Gesichtes	Baranska u.M. 1964
47	58	Phenylbutazon Amidopyrin Jodid Dijodtyrosin	? ? ? ?	Apathie, Frösteln, Schläfrigkeit	Brakier 1961
43	14	Phenylbutazon Prednison	400/qm 7,5	Strohiges Haar, trockene Haut	Oppermann 1967
44	26	Phenylbutazon Prednison	400-600 7,5-15	Müdigkeit, Schwäche, Teilnahmslosigkeit	Wessel 1967
45	33	Phenylbutazon Dexamethason Vitamin A	400 3 200000 I.E./Wo	Keine	Benedek 1962
32	49	Oxyphenbutaz.	300	Keine	Norell 1967 a/b
5	46	Oxyphenbutaz. Prednisolon	250 u. 550 3 u. 5	Kalte Füße, Verstopfung, Schlafstörungen, Gewichtszunahme, Herzklopfen, schlechter Appetit	Verfasser
2	43	Oxyphenbutaz. Prednisolon	300-400 10	Verminderte Leistungsfähigkeit, Kälteempfindlichkeit, Verstopfung, Schlafstörungen, Gewichtszunahme	Verfasser

Tab. 18: Vorliegende Angaben über klinische Zeichen einer peripheren Schilddrüsenhormonspiegelstörung bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

Radiojodteste liegen bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten sowohl während als auch nach Abbruch der Medikation vor.

1. Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Pyrazolonderivatbehandlung.

Von den vier Phasen des thyreoidalen Jodumsatzes lassen sich die Jodination, die Jodisation und die Inkretion mit Hilfe von Radiojod erfassen (Klein 1967 b).

a) Jodination.

Unter der Jodination versteht man die Speicherung von Jod in der Schilddrüse. Als Maß für die globale thyreoidale Radiojodanhäufung dient derjenige prozentuale Teil einer Radiojodspurdosis, der eine bestimmte Zeit nach Verabfolgung des Radiojodes in der Schilddrüse gespeichert wird (Klein 1960 a). Normalerweise steigt der Radiojodgehalt in der Schilddrüse langsam an und erreicht nach 24 bis 48 Stunden ein Maximum zwischen 20 und 55 Prozent der verabreichten Dosis (Bansi 1953, Horst 1954/1959, Philips u.M. 1956, Rall 1956, Fraser 1956, Vannotti 1957, Klein 1960 b). Nach den vorliegenden Angaben wurden bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten in sechs Fällen eine erhöhte bzw. beschleunigte thyreoidale Radiojodaufnahme beobachtet (Tab. 19). Bei einem Patienten (Fall-Nr. 2) lag aber bereits vor der Therapie mit einem Pyrazolonderivat und einem Begleitmedikament eine Struma vor. Bei anderen Fällen wurde dagegen bei Strumabildungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten eine Verminderung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse festgestellt. In einem Fall wurde auch eine normale Radiojodspeicherung in der Schilddrüse gemessen.

Als Maß für die lokale thyreoidale Radiojodspeicherung dient die Aktivitätsverteilung im Schilddrüsenszintigramm. Bei den Schilddrüsenvergrößerungen während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten wurden szintigraphisch sowohl gleichmäßige als auch ungleichmäßige Anhäufungen von Radiojod beobachtet. So zeigte das Schilddrüsenszin-

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Thyreoidale Radiojodaufnahme nach Stunden (% d. appl.Dosis)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
17	5	Phenylbutazon	800	Beschleunigt	Schmidt 1962
12	44	Phenylbutazon	800	94	Lassen u.M. 1957
15	39	Phenylbutazon	?	61 70 76 72	Klein 1962 a
20	34	Phenylbutazon	?	23,5	Gietka u.M. 1965
34	?	Phenylbutazon Amidopyrin	? ?	Verzögert	Petersen u.M. 1964
45	33	Phenylbutazon Dexamethason Vitamin A	400 3 200000 I.E./Wo	10	Benedek 1962
32	49	Oxyphenbutaz.	300 ?	83 63	60 29 Norell 1967 a/b
2	43	Oxyphenbutaz. Prednisolon	300-400 10	80 72 63 48	Verfasser

Tab. 19: Vorliegende Angaben über die thyreoidale Radiojodaufnahme bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

tigramm eines fünfjährigen Rheumatikers (Fall-Nr. 17), bei dem sich eine Struma unter der Einnahme von täglich 800 Milligramm Phenylbutazon entwickelte, den Befund einer Knotenstruma (Schmidt 1962). Bei einem 33-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 45), bei dem sich eine Struma während einer oralen Applikation von täglich 400 Milligramm Phenylbutazon und drei Milligramm Dexamethason und einer intramuskulären Injektion von zweimal 100000 I.E. Vitamin A pro Woche bildete, ergab das Szintigramm der Schilddrüse einen Knoten mit erhöhter Aktivität im rechten oberen Pol der Struma, sonst aber eine diffuse Vergrößerung (Benedek 1962). Bei einer 43-jährigen Rheumapatientin (Fall-Nr. 2), bei der sich eine präexistente Struma während einer oralen Behandlung mit täglich 300 bis 400 Milligramm Oxyphenbutazon und zehn Milligramm Prednisolon vergrößerte, zeigte das Schilddrüsenzintigramm eine Aktivitätsvermehrung des vergrößerten linken Schilddrüsenseitenlappens (Verfasser). Die Aktivitätsasymmetrie zwischen dem linken und dem rechten Lappen betrug 2,4:1.

b) Jodisation.

Unter der Jodisation versteht man die Umwandlung von anorganischem Jod in organisches Jod in der Schilddrüse. Zur Beurteilung der organischen Bindung von Radiojod in der Schilddrüse kann der Perchloratstest herangezogen werden. Hier wird etwa eine Stunde nach der oralen Applikation einer Radiojodspurdosis 400 bis 500 Milligramm Per-

chlorat ebenfalls oral verabreicht (Edwards u.M. 1954, Morgans u.M. 1955). Da Perchlorationen die gleiche Größe wie Jodidionen haben, werden sie genauso und bei vermehrtem Angebot sogar bevorzugt von der Schilddrüse gespeichert (Slingerland 1955, Grab u.M. 1959). Daher können Perchlorationen in der Schilddrüse angereicherte Jodidionen wieder verdrängen, wenn diese nicht organisch gebunden waren. Bei einer 60-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 10) wurde etwa drei Monate nach Bekanntwerden einer Schilddrüsenvergrößerung unter einer oralen Therapie mit täglich 400 Milligramm Phenylbutazon noch während der Medikation ein Perchlorattest durchgeführt (Morgans u.M. 1955). Dabei kam es durch eine orale Gabe von 400 Milligramm Perchlorat etwa 130 Minuten nach der Radiojodgabe zu einer praktisch vollständigen Verdrängung des bis dahin gespeicherten Radiojodes aus der Schilddrüse. Nach Rückbildung der Struma durch Absetzen des Phenylbutazons konnte dagegen bei der Patientin durch Perchlorat keine sichere Verdrängung von Radiojod aus der Schilddrüse beobachtet werden. Zwei Wochen bzw. zwei Monate nach Beginn einer erneuten Behandlung mit Phenylbutazon wurde aber wieder ein erheblicher Teil des thyreoidalen Radiojodes durch Perchlorat verdrängt.

c) Inkretion.

Unter der Inkretion versteht man die Ausschüttung von Jod aus der Schilddrüse in Form von Schilddrüsenhormonen in die Blutbahn. Zur Beurteilung der Inkretionsrate können verschiedene Kriterien herangezogen werden.

Einmal dient als Maß für die Geschwindigkeit der Hormonausschüttung aus der Schilddrüse derjenige prozentuale Anteil einer Radiojodspürdosis, der 48 Stunden nach seiner oralen Verabreichung in einem Liter Serum als proteingebundenes Jod vorliegt (Klein 1960 a). Normalerweise hat die Schilddrüse 48 Stunden nach Gabe einer Radiojodspürdosis Null bis 0,25 Prozent der verabreichten Dosis pro Liter Serum in PBJ-131 umgewandelt (White 1953, Eichhorn 1955, Vannotti 1957, Horst 1959, Klein 1960 b). Nach den vorliegenden Angaben wurde während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten durchwegs eine Erhöhung des radioaktiven PBJ im Serum festgestellt (Tab. 20). Bei einem Fall (Fall-Nr. 2) handelte es sich aber um die

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	PBJ-131 (%/L Serum)	Zeit nach Radiojodgebe (Stunden)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
15	39	Phenylbutazon	?	0,35	48	Klein 1962 a
16	?	Phenylbutazon	?	0,36-1,12	48	Alein 1962 b
34	?	Phenylbutazon Amidopyrin	?	Erhöht	48	Petersen u.M. 1964
32	49	Oxyphenbutaz.	300	0,23	168	Norell 1967 a/b
2	43	Oxyphenbutaz. Prednisolon	300-400 10	0,96	48	Verfasser

Tab. 20: Vorliegende Angaben über das PBJ-131 bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

Vergrößerung einer präexistenten Struma.

Ein weiterer Anhaltspunkt für die Beurteilung der Inkretion des Radiojodes als Hormonjod ist die Halbwertszeit. Der Radiojodgehalt der Schilddrüse nach Gabe einer Radiojodspürdosis ist die Resultante aus Radiojodaufnahme und Sekretion des Radiojodes als Hormonjod (Klein 1967b). Diejenige Zeitspanne, in der sich der maximale Radiojodgehalt der Schilddrüse auf die Hälfte vermindert, heißt Halbwertszeit. Sie beträgt normalerweise etwa sechs bis acht Tage (Horst 1959, Mertz u.M. 1959). Bei einem 49-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 32), bei dem es unter einer oralen Behandlung mit täglich 300 Milligramm Oxyphenbutazon zu einer Schilddrüsenvergrößerung kam, war die Halbwertszeit auf zwölf Tage verlängert (Norell 1967 a/b).

2. Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Pyrazolonderivatbehandlung nach Abbruch der Medikation.

a) Jodination.

Nach den vorliegenden Angaben wurde bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten nach Abbruch der Medikation eine Beschleunigung der thyreoidalen Radiojodaufnahme beobachtet (Tab. 21). Diese Beschleunigung trat in einem Fall erst einige Tage nach Abbruch der Medikation in vollem Maße in Erscheinung. In einem Fall (Fall-Nr. 2) wurde außerdem die Therapie mit dem Begleitmedikament auch nach Absetzen des Pyrazolonderivates fortgeführt. Bei zwei Fällen (Fall-Nr. 2, 9) bestanden bereits vor der Pyrazolonderivatbehandlung eine Struma. Szintigraphisch zeigte sich beim Fall-Nr. 2 eine gleichmäßige Aktivitätsverteilung über der ganzen Struma.

Fall-Nr.	Pat.-Alter (Jahre)	Medikation während des Auftretens der Struma	Tagesdosis (mg)	Zeit nach Abbruch d. Medikation	Thyreoidale Radiojodaufnahme nach Stunden (% d.appl.D.)								Autor, Jahr der Veröffentlichung
					1	2	6	24	48	120	168		
19	11	Phenylbut.	400	12 Stunden	10	30	50	60					Jüngst u. M.1965
9	17	Phenylbut.	?	9 Tage	67	66		63	57				Kruskemper 1955a
				10 Tage		52		57					
32	49	Oxyphenbut.	300	Ca 2 Monate				78			79		Norell 1967 a/b
				Ca 4 Monate				Beschleunigt					
5	46	Oxyphenbut.	250 u. 550	8 Tage				75	73	64	55		Verfasser
		Prednisolon	4 u.5										

Tab. 21: Vorliegende Angaben über die thyreoidale Radiojodaufnahme bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit einem Begleitmedikament nach Abbruch der Medikation.

Bei einer 34-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 20) war zwei Monate nach Abbruch einer Phenylbutazonbehandlung eine Struma verschwunden. Ein zu diesem Zeitpunkt durchgeführter Radiojodtest ergab eine thyreoidale 24-Stunden-Aufnahme nach einer einmaligen TSH-Gabe von 66,8 Prozent (Gietka u. M. 1965).

b) Jodisation.

Nach den vorliegenden Angaben konnte bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten nach Abbruch der Medikation kein Radiojod durch Perchlorat von der Schilddrüse verdrängt werden. So wurde bei einer 60-jährigen Rheumapatientin (Fall-Nr. 10), bei der es unter einer oralen Therapie mit täglich 400 Milligramm Phenylbutazon zu einer Strumabildung kam, 14 Tage nach Abbruch der medikamentösen Behandlung ein Perchlorat-test durchgeführt (Morgans u.M. 1955). Dabei konnte das bis zu 130 Minuten nach der Radiojodgabe in der Schilddrüse aufgenommene Radiojod durch Perchlorat nicht verdrängt werden. Ähnlich wurde bei einem 49-jährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 32), bei dem sich eine Struma unter der oralen Behandlung mit täglich 300 Milligramm Oxyphenbutazon entwickelte, etwa zwei Monate nach Absetzen des Medikaments ein Perchlorat-test unternommen (Norell 1967 a/b). Dabei wurde bis zu vier Stunden nach einer oralen Applikation von 500 Milligramm Perchlorat und bis zu fünf Stunden nach der oralen Gabe des Radiojodes keine Verminderung des thyreoidalen Radiojodgehaltes festgestellt.

c) Inkretion.

Nach den vorliegenden Angaben wurde bei Schilddrüsenver-

vergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Prednisolon nach Abbruch der Medikation eine Erhöhung des PBJ-131 im Serum beobachtet. So betrug das PBJ-131 bei einem elfjährigen Rheumatiker (Fall-Nr. 19), bei dem es unter einer oralen Applikation von täglich 400 Milligramm Phenylbutazon zu einer Strumabildung kam, neun Tage nach Abbruch der Medikation 0,58 Prozent pro Liter Serum der 48 Stunden vorher gegebenen Radiojodspurdosis (Jungst u.M. 1965). Bei der 46-jährigen Rheumapatientin (Fall-Nr. 5), bei der unter einer oralen Behandlung mit 250 oder 550 Milligramm Oxyphenbutazon und vier oder fünf Milligramm Prednisolon eine Vergrößerung einer vorbestehenden Struma stattfand, wurde neun Tage nach Absetzen des Oxyphenbutazons und 48 Stunden nach Gabe der Radiojodspurdosis ein PBJ-131 von 0,78 Prozent pro Liter Serum festgestellt (Verfasser).

d) Renale Radiojodausscheidung.

Bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen wurde ein umgekehrtes Verhalten der thyreoidalen Radiojodaufnahme und der renalen Radiojodausscheidung beobachtet (Keating u.M. 1947). Bei Euthyreoten waren 24 Stunden nach Gabe einer Radiojodspurdosis zwischen 28 und 76 Prozent der verabreichten Dosis im Urin ausgeschieden (Skanse 1948, Arnot u.M. 1949, Castenfors u.M. 1956).

Nach Abbruch einer Phenylbutazonbehandlung, in deren Verlauf es zu einer Schilddrüsenvergrößerung kam, wurde eine verminderte Ausscheidung von Radiojod im Urin festgestellt. So führte bei einer 17-jährigen Rheumatikerin (Fall-Nr. 9), bei der sich unter einer Phenylbutazonbehandlung eine vorbestehende Struma vergrößerte, eine orale Radiojodgabe 10 Tage nach Abbruch der Medikation zu einer 24-Stundenausscheidung von 7,2 Prozent der verabreichten Radiojodmenge im Harn (Krüskemper 1955 a).

F. Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerungen.

Die Häufigkeit von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und eventuell mit Begleitmedikamenten wird ausgedrückt durch die Zahl der während der Medikation aufgetretenen Strumafälle bezogen auf die Zahl der behandelten Patienten. Die absolute Strumahäufigkeit gibt das Verhältnis aller Strumafälle zur Gesamtzahl der behandelten Patienten an. Die relative Strumahäufigkeit bezieht sich auf

die in einem bestimmten Krankengut aufgetretenen Strumafälle.

1. Absolute Häufigkeit.

Die absolute Häufigkeit von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit einem Pyrazolonderivat und eventuell mit einem Begleitmedikament ist naturgemäß unbekannt. Die genannten Pyrazolonderivate haben aber seit ihrer Einführung in die Rheumatherapie eine millionenfache Verbreitung erfahren. So wurde zum Beispiel ein Kombinationspräparat aus Isopropylaminophenazon und Phenylbutazon bisher bei mehreren Millionen Menschen angewendet (Schmiedel 1971). Die Zahl der mit Phenylbutazon behandelten Menschen wurde bis zum Jahre 1953 auf zehn Millionen, bis zum Jahre 1960 auf 50 Millionen und bis zum Jahre 1966 auf 80 bis 100 Millionen geschätzt (Boixet 1966). Demgegenüber ist die Zahl der bis heute mitgeteilten Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten gering (Tab. 22). So liegt unter einer alleinigen Behandlung mit Amidopyrin nur ein Strumafall vor. Unter einer Applikation von Phenylbutazon wurden über 48 Schilddrüsenvergrößerungen beschrieben. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Phenylbutazon und Amidopyrin wurden etwa 19 Strumen erwähnt. Bei einer Gabe von Oxyphenbutazon liegen Mitteilungen von sechs Strumafällen vor. Unter einer Verabreichung von Phenylbutazon, Oxyphenbutazon und Prednisolon wurde eine Struma beschrieben. Während einer Applikation von Phenylbutazon und Kortikosteroiden wurden mindestens 14 Strumafälle beobachtet. Bei einer Verabreichung von Oxyphenbutazon und Kortikosteroiden sind uns sechs Schilddrüsenvergrößerungen bekannt geworden. Eine Strumabildung liegt in der Literatur unter einer Applikation von Phenylbutazon, Dexamethason und Vitamin A vor. Unter einer gleichzeitigen Gabe von Phenylbutazon und ACTH gibt es Angaben über etwa zwölf Strumafälle.

2. Relative Häufigkeit.

Nach den vorliegenden Angaben wurden unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und eventuell mit Begleitmedikamenten äußerst unterschiedliche relative Kropfhäufigkeiten beobachtet (Tab. 23). So kam es einerseits bei erwachsenen Rheumatikern unter einer Verabreichung von therapeutischen Phenylbutazonmengen zu einer Strumahäufigkeit von 0,1 und 0,3 Prozent. Andererseits wurden ebenfalls bei er-

Medikation während des Auftretens der Strumen	Tagesdosis (mg)	Zahl der beob- achteten Stru- mafälle	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Amidopyrin	1136	1	Beyer 1966
Phenylbutazon	Ca 600	1	Arden 1954
Phenylbutazon	?	1	Kruskemper 1955 a, 1956
Phenylbutazon	400	1	Morgans u.M. 1955
Phenylbutazon	600	1	NN 1956
Phenylbutazon	200	1	Lassen u.M. 1957
Phenylbutazon	600	1	Gietka 1960
Phenylbutazon	?	1	v. Rechenberg 1961
Phenylbutazon	?	3	Klein 1962
Phenylbutazon	800	1	Schmidt 1962
Phenylbutazon	400	1	Jüngst u.M. 1965
Phenylbutazon	?	1	Gietka u.M. 1965
Phenylbutazon	?	2	Schuster 1966
Phenylbutazon	300-600/qm K0	23	Beyer 1966
Phenylbutazon	?	6	Wessel 1967
Phenylbutazon	?	4	Meyer 1969
Phenylbutazon	?	?	Behrend 1969
Phenylbutazon	?	?	Kölle 1969
Phenylbutazon	?	1	Leucht 1970
Oxyphenbutazon	?	1	NN 1964
Oxyphenbutazon	300	1	Norell 1967 a/b
Oxyphenbutazon	?	4	Beyer 1966
Phenylbutazon +	?	1	Brakier 1961
Amidopyrin	?		
Phenylbutazon +		9 ?	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
Amidopyrin			
Phenylbutazon + ?		5	Petersen u.M. 1964
Amidopyrin			
Phenylbutazon +	250-375	3	Baranska u.M. 1964
Amidopyrin	250-375		
Phenylbutazon +	250	1	Gietka u.M. 1965
Amidopyrin	250		
Phenylbutazon +	?	?	Beyer 1966
Isopropylamino- phenazon	?		
Phenylbutazon +	300-600/qm K0	11	Beyer 1966
Kortikosteroide	5-10/qm K0		
Phenylbutazon +	400/qm K0	1	Oppermann 1967
Prednison	7,5		
Phenylbutazon +	400-600	1	Wessel 1967
Prednison	7,5-15		
Phenylbutazon +	400	1	Benedek 1962
Dexamethason +	3		
Vitamin A	200000 I.E./ Wo		
Phenylbutazon +		12 ?	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
ACTH			
Oxyphenbutazon +?		2	Beyer 1966
Kortikosteroide	?		
Phenylbutazon	200-400	1	Verfasser
Oxyphenbutazon +	250-550	4	Verfasser
Prednisolon	5-10		
Phenylbutazon +	450	1	Verfasser
Oxyphenbutazon +	300		
Prednisolon	2,5		

Tab. 22: Vorliegende Angaben über die Zahl der beobachteten Schilddrüsen-
vergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonde-
rivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

Zahl der insgesamt behandelten Pat.	Medikation während des Auftretens der Strumen	Tagesdosis (mg)	Strumahäufigkeit (%)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
386	Phenylbutazon	Ca 600	0,3	Arden 1954
980	Phenylbutazon	?	0,1	Gietka 1960
96 Kinder	Phenylbutazon	300-600/ qm KO	24	Beyer 1966
38 Kinder	Phenylbutazon	400-420 /qm KO	25	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
? Kinder	Phenylbutazon	?	Ca 30	Kölle 1969
7 Kinder	Oxyphenbutazon	?	57	Beyer 1966
36 Kinder	Phenylbutazon + Amidopyrin	? ?	25	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
4 Kinder	Oxyphenbutazon+? Kortikosteroide?		50	Beyer 1966
42 Kinder	Phenylbutazon + Kortikosteroide 6,4-16,1/qm KO	300-340 1/qm KO	41	Schultze-Rhonhof u.M. 1964
80 Kinder	Phenylbutazon + Kortikosteroide 5-10/qm KO	300-600 5-10/qm KO	39	Beyer 1966
47 Kinder	Phenylbutazon + ACTH	? ?	25	Schultze-Rhonhof u.M. 1964

Tab. 23: Vorliegende Angaben über die relative Strumahäufigkeit unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten.

wachsenen Rheumapatienten während einer Therapie mit Phenylbutazon "sehr viele Strumen" festgestellt (Behrend 1969). Bei Kindern betrug die Strumahäufigkeit unter der alleinigen Gabe von Pyrazolonderivaten zwischen 24 und 57 Prozent. Während einer gleichzeitigen Applikation von Pyrazolonderivaten und Kortikosteroiden lag die Kropfhäufigkeit bei Kindern zwischen 39 und 50 Prozent. Allerdings beziehen sich die oberen Grenzwerte auf eine sehr kleine Zahl von behandelten Kindern. Bei einer Behandlung mit Phenylbutazon und ACTH entwickelte sich bei etwa 25 Prozent der Kinder ein Kropf.

G. Diskussion.

In diesem Abschnitt sollen die einzelnen Beobachtungen bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten diskutiert werden.

1. Fallberichte von Schilddrüsenvergrößerungen.

Bisher liegen in der uns bekannten Weltliteratur Beschreibungen von Vergrößerungen normaler Schilddrüsen unter einer alleinigen oralen Therapie mit Amidopyrin, Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon vor. Diese Pyrazolonderivate können daher offenbar während ihrer therapeutischen Anwendung bei Rheumatikern zu einer Schilddrüsenvergrößerung führen. Aber auch unter einer Kombinationstherapie von Amidopyrin bzw. Iso-

propylaminophenazon mit Phenylbutazon wurden Schilddrüsenvergrößerungen beobachtet. Isopropylaminophenazon wird allerdings in der Rheumatherapie ausschließlich in Verbindung mit anderen Pyrazolonderivaten verabreicht (Schmiedel 1971). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß im Tierversuch bei gemeinsamer Applikation sowohl von Phenylbutazon und Amidopyrin (Pulver 1950) als auch von Phenylbutazon und Isopropylaminophenazon (Richarz u.M. 1960) eine gegenseitige Retardwirkung bezüglich der Elimination aus dem Serum festgestellt wurde. Inwieweit Pyrazolonderivate in ihrer Wirkung auf die Schilddrüse von Begleitmedikamenten beeinflußt werden, wird später besprochen. Desgleichen soll die Rolle von präexistenten Strumen bei Schilddrüsenvergrößerungen durch Pyrazolonderivate mit anderen Möglichkeiten einer Beeinflussung der Schilddrüse später erörtert werden. Zunächst sollen die Schilddrüsenvergrößerungen ohne Rücksicht auf die verschiedenen therapeutischen Bedingungen als Strumabildungen in der Rheumatherapie aufgefaßt werden, in der eine Behandlung hauptsächlich mit Pyrazolonderivaten durchgeführt wurde. Da in der Literatur keine Angaben über Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Therapie mit Phenazon oder Noramidopyrimethansulfonat festzustellen waren, ist anzunehmen, daß diese Pyrazolonderivate unter therapeutischen Bedingungen keinen ausgeprägten strumigenen Effekt entfalten.

2. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.

a) Verlauf der Strumabildungen.

Der phasenhafte Verlauf der Strumabildungen wurde am genauesten bei rheumatischen Kindern während einer Therapie mit Phenylbutazon bzw. Phenylbutazon und Kortikosteroiden untersucht. Aber auch bei Strumabildungen von Erwachsenen unter einer Behandlung mit Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon und Begleitmedikamenten liegen Angaben vor, die auf das Auftreten verschiedener Entwicklungsphasen schließen lassen. Es ist daher anzunehmen, daß bei entsprechend häufiger Messung des Halsumfanges eine phasenhafte Entwicklung bei allen Strumabildungen während einer Behandlung von Rheumatikern mit den genannten Pyrazolonderivaten bzw. Pyrazolonderivaten und Begleitmedikamenten zu beobachten ist.

Der phasenhafte Verlauf der Strumabildungen unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit

Begleitmedikamenten zeigt, daß der schilddrüsenvergrößernde Effekt in den einzelnen Phasen verschieden stark wirksam ist. So trat in der Latenzphase keine strumigene Wirkung in Erscheinung, in der Reduktionsphase war sie gegenüber der Stagnationsphase vermindert. Trotzdem muß eine etwa gleichmäßige antithyreoidale Wirkung während der gesamten Therapiedauer angenommen werden, da bei einer therapeutischen Anwendung von Amidopyrin (Brodie u.M. 1950 b), Phenylbutazon (Burns u.M. 1953, Brodie u.M. 1954) und Oxyphenbutazon (Burns u.M. 1955, Yü u.M. 1958) und wahrscheinlich von Phenylbutazon plus Amidopyrin bzw. Isopropylaminophenazon ein Höchstplasmaspiegel spätestens nach wenigen Tagen erreicht und eine Kummulierung im weiteren Verlauf nicht zu erwarten ist. Auch bei den zusätzlich verabreichten Kortikosteroidmengen handelte es sich etwa um die durchschnittlichen Erhaltungsdosen (nach Kaiser 1971). Ähnliches dürfte für die applizierten Jod- und Vitamin A-Dosen gelten. Daher muß für den wechselnd ausgeprägten strumigenen Effekt während der Strumaentwicklung bei Rheumatikern unter einer Behandlung mit den genannten Medikamenten ein endogener Regulationsmechanismus angenommen werden, wie er im Schilddrüsen-Hypophysensystem gegeben ist. In der Latenzphase kann die antithyreoidale Wirkung wohl durch eine funktionelle Stimulierung der Schilddrüse ausgeglichen werden, während es in den übrigen Phasen zu einer wechselnd starken hyperplastischen Thyreotropinwirkung kommt. Da einerseits die maximale Strumagröße innerhalb therapeutischer Grenzen mit der täglich verabreichten Phenylbutazon- bzw. Phenylbutazon- und Kortikosteroiddosis zunahm, andererseits aber der Plasmaspiegel des Phenylbutazons mit steigender Tagesdosis zunimmt (nach Moil 1966), ist der strumigene Effekt vom Plasmaspiegel der verabreichten Medikamente abhängig. Daher ist auch ein umgekehrtes Verhalten von täglich verabreichter Medikamentmenge und Länge der Latenzzeit zu vermuten. Der Nachweis eines Zusammenhanges aber zwischen den Tagesdosen der applizierten Medikamente und der Dauer der Latenzphase kann bei den unterschiedlichen therapeutischen Bedingungen der einzelnen Strumafälle nicht geführt werden.

b) Beschaffenheit der Strumen.

Aus der Beschaffenheit von Strumen lassen sich im Gegensatz zu früheren Ansichten keine Rückschlüsse auf die Funktion der Schilddrüse ziehen (Klein 1967 b).

Die Größe einer Struma, die sich unter einer Behandlung eines Rheumatikers mit einem Pyrazolonderivat und eventuell mit einem Begleitmedikament entwickelte, war nicht konstant, sondern zeigte phasenhafte Veränderungen während der Medikation. Bei den meisten Angaben zur absoluten Strumagröße war aber weder die zugehörige Entwicklungsphase noch deren bisherige Dauer bekannt. Daher geben die einzelnen Strumagrößen keinen Aufschluß über die Stärke der strumigenen Wirkung der verabreichten Medikamente.

Die Gestalt der Strumen scheint von der Höhe der täglich verabreichten Medikamente beeinflusst zu werden, da bei normalen therapeutischen Dosen diffuse Vergrößerungen, bei hohen Phenylbutazon- und Oxyphenbutazondosen in zwei Fällen aber eine Mischform aus einer diffusen und einer knotigen Struma beobachtet wurde. Phenylbutazon und Oxyphenbutazon sind im Serum größtenteils an Eiweißkörper gebunden (Brodie u.M. 1954, Harwerth u.M. 1956, Wunderly 1956/1960, Yü u.M. 1958). Nur ein geringer Teil ist im Serum ungebunden. Bei großen Dosen nähert sich die Blutkonzentration von Phenylbutazon einer Grenzkonzentration, die nicht überschritten werden kann (Burns u.M. 1953, Brodie u.M. 1954). Dabei nimmt der nicht-eiweißgebundene Anteil des Medikamentes erheblich zu (Brodie u.M. 1954). Es scheint, daß der freie Pyrazolonderivatspiegel im Serum für die Stärke des antithyreoidalen Effektes und somit auch für die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse verantwortlich ist. So könnte die übermäßige Erhöhung des freien Phenylbutazon- bzw. Oxyphenbutazonspiegels im Serum und die daraus folgende starke thyreotrope Stimulation die Ursache für die Bildung der knotenhaltigen Strumen sein. Bei beiden Fällen konnten andere knotige Strumaformen wie Schilddrüsenmalignome und knotige hyperthyreote Strumen klinisch bzw. histologisch ausgeschlossen werden.

Die Konsistenz der Strumen, die unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten aufgetreten sind, zeigte eine gewisse Abhängigkeit vom

Alter der Strumen. Differentialdiagnostisch konnte bei den älteren Strumen, die eine derbe Konsistenz aufwiesen, Schilddrüsenmalignome ausgeschlossen werden. Als Ursache für die derbe Konsistenz könnte analog zu älteren blanden Strumen und Thyreoitiden eine Zunahme des Bindegewebes in Frage kommen. Der Grund für eine vermehrte Entwicklung von Bindegewebe dürfte, da keine Entzündungszeichen vorlagen, in degenerativen Prozessen zu suchen sein. In einem Fall (Fall-Nr. 5) wurde histologisch auch eine Vermehrung des Bindegewebes nachgewiesen. Die allgemein mehr oder weniger vorhandene Beweglichkeit der Strumen zeigt, daß keine über die Schilddrüsenkapsel hinausgehende Prozesse wie maligne Wachstumsvorgänge oder penetrierende Entzündungen stattgefunden haben. Da bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten keine Druckempfindlichkeit festgestellt werden konnte und auch keine lokalen Entzündungszeichen beobachtet wurden, sind entzündliche Prozesse als Ursache der Schilddrüsenvergrößerungen, etwa ausgelöst durch die Medikation oder die rheumatische Erkrankung, unwahrscheinlich. Daher dürfte die in vielen Fällen beobachtete Senkungsbeseitigung den Blutkörperchen nicht Ausdruck einer Schilddrüsenentzündung sein, sondern auf die rheumatische Erkrankung anderer Körperteile bezogen werden.

Zeichen einer vermehrten Schilddrüsendurchblutung wurden vor allem bei Hyperthyreosen beobachtet (Lian u.M. 1933/1950, Lian 1952). Außerdem wurde das Auftreten von Durchblutungszeichen mit einer raschen Vergrößerung der Schilddrüse in Zusammenhang gebracht (Larocheu.M. 1964). Bei den beiden Fällen, bei denen eine erhöhte Schilddrüsendurchblutung festgestellt wurde, konnte klinisch eine Hyperthyreose ausgeschlossen werden. Es könnte sich daher in beiden Fällen um das Vorliegen der Wachstumsphase handeln. Daraus kann aber nicht geschlossen werden, daß in der Wachstumsphase mit einem obligatorischen Auftreten von Zeichen einer vermehrten Schilddrüsendurchblutung gerechnet werden kann. In beiden Fällen wurde der Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Pyrazolonderivaten und der vermehrten Schilddrüsendurchblutung durch das Verschwinden der Durchblutungszeichen nach Abbruch der Medikation bestätigt.

c) Lokale Druckerscheinungen.

Nicht jeder Kropf führt zu einer nennenswerten Verdrängung von schilddrüsenbenachbarten Organen. Daher sind nicht alle geäußerten lokalen Beschwerden sogleich auf eine vorhandene Struma zu beziehen (Klein 1967a). Bei den während einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten aufgetretenen Strumen wurde in den meisten Fällen keine Objektivierung der Beschwerden, zum Beispiel durch eine Laryngoskopie, eine Röntgenaufnahme mit und ohne Breischluck oder eine Schilddrüsenzintigraphie vorgenommen. Daher kann in diesen Fällen nicht entschieden werden, in wieweit es sich um tatsächliche lokale Beschwerden handelte. Unter einer Vergrößerung einer präexistenten Struma (Fall-Nr. 5) während einer Applikation von Oxyphenbutazon und Prednisolon kam es dagegen nachweislich zu einer leichteren Einengung der Trachea und einer halbseitigen Recurrensparese. Daher sind Patienten mit einer vorbestehenden Struma während einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten sorgfältig zu beobachten.

d) Beseitigung der Strumen.

Die Beseitigung von Strumen, die unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten entstanden sind, kann bei einem Auftreten von lokalen Drucksymptomen notwendig werden. Dabei richtet sich die Art der Beseitigung nach der Schwere der örtlichen Komplikation.

Bei den weniger dringlichen Fällen ist eine spontane Rückbildung durch Absetzen des Pyrazolonderivates möglich. Dadurch kann in den meisten Fällen der Zustand vor Applikation des Pyrazolonderivates wieder hergestellt werden. Bei rheumatischen Kindern zwang die Strumabildung unter einer Applikation von Phenylbutazon bzw. Phenylbutazon und Kortikosteroiden in etwa acht Prozent der Strumafälle zum Absetzen der Medikamente (Beyer 1966). In einem endemischen Strumagebiet sind dagegen Schilddrüsenvergrößerungen unter der Behandlung mit Phenylbutazon "die" Kontraindikation für die Verabreichung dieses Pyrazolonderivates (Behrend 1969). Dort mußte fast immer das Phenylbutazon wegen einer Strumabildung abgesetzt werden und viel seltener zum Beispiel wegen einer kompli-

kation von Seiten des Magens. Der spontane Rückgang der Schilddrüsenvergrößerungen nach Absetzen der Pyrazolonderivate, teilweise trotz Fortführung der Therapie mit Kortikosteroiden oder Vitamin A, zeigt den ursächlichen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Pyrazolonderivaten und den Schilddrüsenvergrößerungen (Auslaßversuch!). Die Zeiten zwischen dem Abbruch der Behandlung und den Nachschauterminen waren aber teilweise so groß gewählt, daß sie keinen genauen Aufschluß über die Schnelligkeit der Abnahme des Strumavolumens geben. Da auch unter der alleinigen Behandlung mit Amidopyrin eine Schilddrüsenvergrößerung beobachtet wurde, könnte die Verkleinerung einer Struma durch Übergang einer kombinierten Phenylbutazon-Amidopyrin-Behandlung auf Amidopyrin allein ein Hinweis auf eine weniger starke strumigene Wirkung des Amidopyrins unter therapeutischen Bedingungen sein. Außerdem kann bei nicht akuten lokalen Erscheinungen durch eine gleichzeitige Verabreichung von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen ein Rückgang der Strumagröße erreicht werden. Vegetative Sensationen, besonders am Beginn der Schilddrüsenhormonbehandlung, einschließlich Herzklopfen und eine Tendenz zum Schwitzen, sollte nicht sogleich für eine Hyperthyreosis factitia gehalten werden (Klein 1962 a). Meist verschwinden diese Symptome nach wenigen Wochen und lassen sich zudem durch Sedativa unterdrücken. Da eine Erhöhung der Schilddrüsenhormone im Serum zu einer Hemmung der Thyreotropinausschüttung der Hypophyse führt (Grab u.M. 1959), ist die Rückbildung der Strumen durch Gaben von Schilddrüsenhormonen ein weiterer Hinweis dafür, daß die Schilddrüsenvergrößerungen durch eine übermäßige thyreotrope Stimulation der Schilddrüse ausgelöst wurden. Bei akuten lokalen Druckerscheinungen ist in sehr seltenen Fällen eine Strumektomie nicht zu umgehen (Klein 1962 a).

e) Reproduzierbarkeit der Strumen.

Neben dem Auslaßversuch ist die Reproduzierbarkeit der Schilddrüsenvergrößerungen nach ihrer Rückbildung durch eine erneute Behandlung mit Pyrazolonderivaten ein wichtiger Beweis für die strumigene Wirkung der Pyrazolonderivate. Die in einem Falle (Fall-Nr. 10) beobachtete enorme Verkürzung oder sogar völlige Unterdrückung der Latenzzeit bei der reproduzierten Schilddrüsenvergrößerung

zeigt, daß die Latenzzeit bei einem Individuum auch bei gleicher Medikation veränderlich ist. Die funktionelle Stimulierung der Schilddrüse ging hier offenbar sehr rasch in eine hyperplastische Stimulation über. Die Ursachen dürften in veränderten Bedingungen der Schilddrüse selbst, zum Beispiel in einem verminderten Kolloidvorrat, zu suchen sein. Die beim gleichen Fall beobachtete Verkürzung der Rückbildungszeit bei der reproduzierten Struma könnte mit der Dauer des Bestehens der Struma zusammenhängen. Vielleicht können sich kurzfristig bestehende Strumen schneller zurückbilden als diejenigen, die über einen längeren Zeitraum bestanden. Da eine Rezidivstruma (Fall-Nr. 45) unter der gleichen Behandlung nicht mehr ihre vormalige Größe erreichte, konnte dies einmal ein Hinweis für eine variable thyreotrope Stimulation bei gleicher Medikation sein. Zum anderen ist aber auch eine verminderte Ansprechbarkeit der Schilddrüse auf die thyreotrope Stimulierung denkbar.

2. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.

Leider liegen mikroskopische Untersuchungen von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten nur nach Abbruch der Medikation vor. In diesen Fällen fanden sich Zeichen einer funktionellen Aktivierung der Schilddrüsen wie ein hochzylindrisches Follikel epithel, eine Kolloidverminderung in den Follikeln und Lymphfollikel im Interstitium. Daneben wurden aber auch Merkmale einer hyperplastischen Stimulierung der Schilddrüsen wie solide Epithelprossungen, die in einem Falle sogar den Charakter von toxischen Adenomen angenommen haben, beobachtet. In geringem Umfang zeigten sich auch Hinweise auf eine Regression, nämlich herdförmige Erweichungszonen des Parenchyms, eine Vermehrung und Hyalinisierung des Bindegewebes und frische Blutungen. Malignitätszeichen wurden nicht festgestellt.

Da in allen Fällen Zeichen einer Aktivierung der Strumen vorlagen, ist anzunehmen, daß sich die Strumen unter einer thyreotropen Stimulierung befanden. Die histologischen Strumabeschreibungen durften in eine Zeit bis zu sechs Wochen nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung fallen. Da die verabreichten Pyrazolonderivate wenige Tage nach einem Absetzen abgebaut bzw. ausgeschieden werden (Burns u.M. 1953/1955, Brodie u.M. 1954, Yu u.M. 1958), könnte die Ursache für

die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse einmal in einem gewissen Nachholbedarf an Schilddrüsenhormonen nach Wegfall des antithyreoidalen Effektes liegen. Zum anderen wurde in einem Fall (Fall-Nr. 5) eine kleine Dosis Prednisolon auch nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung gegeben. Schließlich könnten therapieunabhängige Faktoren eine Rolle spielen, da es sich bei einem Fall (Fall-Nr. 5) um die Vergrößerung einer vorbestehenden Struma handelte. In einem Fall (Fall-Nr. 32) bestanden deutliche Gemeinsamkeiten mit jenem Schilddrüsenbild, das nach Abbruch einer Thiourazilapplikation zu beobachten ist (Norell 1967 a/b).

3. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel.

a) PBJ und BEJ.

Bei den Strumafällen, bei denen eine PBJ-Erniedrigung vorgefunden wurde, bestanden Anhaltspunkte für das Vorliegen der Wachstumsphase. Daher durfte als Ursache der hyperplastischen TSH-Stimulation der Schilddrüse eine Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum in Frage kommen. Mit zunehmender Vermehrung der Hormonbildungsstätten käme es dann zu einem steigenden Schilddrüsenhormonspiegel im Blut. Die gewebusbildende thyreotrope Stimulation der Schilddrüse wurde aber mit steigendem Schilddrüsenhormonspiegel im Serum abnehmen und ganz verschwinden, wenn ein normaler oder annähernd normaler Hormonjodspiegel erreicht ist. In einem Fall (Fall-Nr. 45) wurde auch ein normales PBJ am Beginn der Stagnationsphase gemessen. Durch das Fehlen des gewebusbildenden Reizes konnte es zu einer allmählichen Rückbildung des hyperplastischen Schilddrüsenorgans kommen (Beyer 1966), wobei die Schilddrüsenhormonproduktion bis zu einem gewissen Grad durch eine vermehrte funktionelle Stimulation der Schilddrüse aufrechterhalten werden konnte. Die funktionelle und die hyperplastische Stimulation der Schilddrüse wird nämlich möglicherweise durch zwei verschiedene Bestandteile des Thyreotropins bewirkt (Greer 1952/1957). Ist die funktionelle Stimulation der Schilddrüse erschöpft, so kann ein Absinken des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum nur durch eine erneute hyperplastische Stimulation der Schilddrüse verhindert werden, es kommt zu einer neuen Wachstumsphase. Bei einigen Schilddrüsenvergrößerungen konnte durch die Beobachtung einer PBJ-Erhöhung nach Ab-

bruch der Pyrazolonderivatbehandlung ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Pyrazolonderivattherapie und der PBJ-Erniedrigung nachgewiesen werden. In einem Fall (Fall-Nr. 17), bei dem ein erhöhtes PBJ beobachtet wurde, sprachen das Fehlen klinischer Hyperthyreosezeichen und ein Radiojodtest für das Vorliegen einer Jodfehlverwertung (Schmidt 1962). In diesem Falle gibt das PBJ natürlich keinen Aufschluß über den freien Schilddrüsenhormonspiegel im Serum.

Bei Strumafällen unter einer Behandlung mit Phenylbutazon, bei denen Angaben über das BEJ vorlagen, war die zugehörige Phase nicht festzustellen. Allerdings waren die Patienten mit normalem BEJ klinisch euthyreot, bei dem Fall mit einem erniedrigten BEJ bestand dagegen eine Hypothyreose.

b) Grundumsatz.

Bei zwei Strumafällen (Fall-Nr. 15, 44), bei denen Anhaltspunkte für das Vorliegen der Wachstumsphase bestanden, waren die Grundumsatzwerte trotz ausgeprägter PBJ-Erniedrigungen noch an der unteren Normgrenze. Niedrig normale Grundumsatzwerte können jedoch auf eine beginnende oder leichtere Hypothyreose hinweisen, besonders wenn gleichzeitig stoffwechselsteigernde Krankheiten bestehen, wie sie die rheumatische Entzündung darstellen kann (Klein 1967b). In beiden Fällen konnte nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung eine Erhöhung des Grundumsatzes beobachtet werden. Bei einem Fall (Fall-Nr. 45), bei dem sich die Struma am Beginn der Stagnationsphase befand, wurde ein normaler Grundumsatzwert gemessen. Das PBJ und klinische Befunde standen damit in Einklang. Bei zwei Strumafällen (Fall-Nr. 20, 38) mit erhöhtem Grundumsatz, bei denen auch einige klinische Befunde gegen eine Hyperthyreose sprachen, könnte es sich um extrathyreoidale Steigerungen handeln. Hier kommen eine schlechte Anpassung des Probanden an die Untersuchungsbedingungen (Kopfhaltung, Ventilationsveränderungen durch Nasenklemme oder Mundstück) während der Grundumsatzbestimmung in Frage (Klein 1967b). Daneben wirken sich aber auch Mißstimmungen und Antipathien zwischen Untersucher und sensiblen Patienten grundumsatzerhöhend aus. In beiden Fällen kann es zu einer Steigerung des reflektorischen Muskeltonus

und unruhiger bzw. forcierter Atmung kommen. Keineswegs selten sinken Werte von über 80 Prozent bei Zweit- und Drittbestimmungen auf solche unter 20 Prozent ab (Klein 1967b). Außerdem gibt es natürlich neben der rheumatischen Entzündung eine Reihe von Erkrankungen wie dekompensierte Herzkrankheiten, Hypertonie, Anämie, Lungenemphysem, akute und chronische Entzündungen u.s.w., die den Grundumsatz erhöhen können (Bruger u.M. 1951, Böhlau 1952, Meckstroth u.M. 1952, Klein u.M. 1961).

c) Serumcholesterin.

Im Allgemeinen scheint es bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten zu keiner wesentlichen Veränderung des Serumcholesterins zu kommen. Selbst bei einem Fall (Fall-Nr. 12) mit einem gleichzeitig erniedrigtem PBJ wurde ein normaler Cholesterinwert im Serum festgestellt. Dies ist verständlich, da der Cholesterinspiegel im Serum außer vom peripheren Schilddrüsenhormongehalt auch von vielen anderen Faktoren beeinflusst wird, sodaß Mittelwerte selbst bei größeren Kontingenten von Schilddrüsenkranken keine signifikante Abweichung von der Norm ergaben (Schettler 1951). Bei einem Fall (Fall-Nr. 10), bei dem ein leicht erhöhtes Serumcholesterin beobachtet wurde, kam es auch nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung zu keiner wesentlichen Veränderung des Cholesterinwertes. Hier könnten daher therapieunabhängige Faktoren zu der Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut geführt haben.

d) Klinische Befunde.

Da während der Latenzphase über keine klinischen Zeichen einer Jodstoffwechselstörung berichtet wurde, ist anzunehmen, daß es in dieser Phase zu keiner ausreichenden Störung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels kommt. Dagegen wurde bei Fällen, bei denen Anhaltspunkte für das Vorliegen der Wachstumsphase bestanden (Fall-Nr. 15, 44), leichtere klinische Hypothyreosezeichen festgestellt. Bei anderen Strumafällen mit Hinweisen auf ein Schilddrüsenwachstum (Fall-Nr. 9, 12) konnten aber keine klinischen Zeichen einer Schilddrüsenhormonstörung beobachtet werden. Es muß daher angenommen werden, daß es bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazo-

londerivaten und teilweise von Begleitmedikamenten zur Ausbildung von klinischen Hypothyreosezeichen kommen kann aber nicht muß. Hier könnte die Höhe und Dauer der Schilddrüsenhormonsenkung im Serum eine Rolle spielen. Bei einem Fall (Fall-Nr. 45), bei dem Anzeichen für die Stagnationsphase vorlagen, wurden keine klinischen Zeichen einer peripheren Schilddrüsenhormonstörung gesehen. Allgemein konnte es in der Stagnationsphase zum Verschwinden von klinischen Störungen infolge eines Schilddrüsenhormonmangels kommen. Zu berücksichtigen ist auch, daß Pyrazolonderivate durch ihre diuresehemmende Wirkung zu Ödemen führen können, die zu Fehldeutungen hinsichtlich des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels Anlaß geben könnten.

4. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.

a) Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Pyrazolonderivatbehandlung.

Die vorliegenden Angaben zur thyreoidalen Radiojodaufnahme unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten ergeben kein einheitliches Bild. Bei zwei Fällen (Fall-Nr. 12, 15), bei denen eine beschleunigte Radiojodaufnahme in die Schilddrüse festgestellt wurde, bestanden Anhaltspunkte für das Vorliegen der Wachstumsphase. Da in beiden Fällen ein erniedrigtes PBJ beobachtet wurde, kommt als Ursache für die erhöhte Radiojodaufnahme eine vermehrte TSH-Stimulation der Schilddrüse zum Ausgleich dieses peripheren Schilddrüsenhormondefizits in Frage. Die Erhöhung und Beschleunigung der thyreoidalen Radiojodspeicherung in diesen Fällen zeigt, daß die Jodaufnahme in die Schilddrüse an sich nicht behindert war. Bei einem Fall (Fall-Nr. 45), bei dem eine erniedrigte Radiojodaufnahme in die Schilddrüse gemessen wurde, befand sich die Strumaentwicklung am Beginn der Stagnationsphase. Da ein PBJ an der unteren Normgrenze festgestellt wurde, könnte hier eine annähernde Normalisierung der thyreotropen Stimulation der Schilddrüse vorliegen. Die praktisch normale TSH-Stimulation der Schilddrüse könnte aber nicht ausreichen, um einen intrathyreoidalen Jodverwertungsblock zu überwinden, d.h. es käme hier zu einem Jodrückstau und damit zu einer verminderten thyreoidalen Radiojodaufnahme. Mit einem erneuten

Absinken des PBJ käme es dann wieder zu einer stärkeren TSH-Stimulation der Schilddrüse und damit zu einer Steigerung der thyreoidalen Radiojodaufnahme. So könnte es zu einer normalen thyreoidalen Radiojodaufnahme kommen, wie sie in einem Falle (Fall-Nr. 20) auch beobachtet wurde.

Im Schilddrusenzintigramm wurde bei einem Strumafall (Fall-Nr. 45) eine echte Vermehrung der Radiojodspeicherung in einem umschriebenen Bezirk beobachtet. Trotzdem war der Gesamtradiojodgehalt der Struma vermindert. In einem anderen Fall (Fall-Nr. 2) hatte wohl eine gleichmäßige Erhöhung der Radiojodspeicherung stattgefunden, die aber durch die einseitige Vergrößerung des linken Seitenlappens zu einer Aktivitätsasymmetrie im Schilddrüsenzintigramm führte.

Bei einer Phenylbutazonstruma (Fall-Nr. 10) wurde während der Applikation des Medikamentes eine Hemmung der organischen Bindung des Radiojodes (= Jodisation) nachgewiesen. Es wird daher vermutet, daß das Phenylbutazon zu einer Vergiftung von Enzymen führt, die an der Jodierung von Tyrosin beteiligt sind. Dabei konnte es sich einmal um eine Hemmung der Tyrosinjodinase handeln (Spain 1967). Aber auch eine Peroxydasehemmung kommt in Frage. Es tritt also eine analoge Wirkung auf die Schilddrüse wie bei den Thiourazilen auf. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß beide Substanzen eine Amid-Gruppe als wirksame Gruppe besitzen (Lassen u.M. 1957). Da auch die anderen genannten Pyrazolonderivate diese Gruppe haben, ist es wahrscheinlich, daß die Ursache aller Pyrazolonderivatstrumen in einer Hemmung der organischen Bindung des Jodes liegt. Dazu im Widerspruch scheint die bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten beobachtete Beschleunigung der Inkretion von organisch gebundenem Radiojod zu stehen. In all diesen Fällen konnte klinisch bzw. labormäßig eine Hyperthyreose ausgeschlossen werden. Eine Erklärung könnte in einer Jodfehlverwertung liegen, wie sie in einem Fall (Fall-Nr. 17) auch angenommen wurde. Bei einer Hemmung der organischen Bindung von Jodid in der Schilddrüse kommt es über eine Senkung des Schilddrüsenhormonspiegels im Serum zu einer stärkeren thyreotropen Stimulierung der Schilddrüse. Unter einer stärkeren thy-

reotropen Stimulation können jedoch Spuren von Jodid und Jodtyrosinen aus der Schilddrüse in die Blutbahn gelangen (Werner S.C. u.M. 1959, Klein 1960b, Wayne u.M. 1964). Ähnlich wurde bei Euthyreoten unter einer Strumabildung durch eine Methylmerkaptoimidazol-Applikation auch Jodtyrosine im Blut gefunden (Klein u.M. 1959, Klein 1962b). Es scheint, daß es bei einem intrathyreoidalen Hormonbildungsblock zu einer anormalen Umgehung desselben, also zu einer Entgleisung der Schilddrüsenhormonsynthese, kommen kann. Andererseits wurde bei drei Strumafällen (Fall-Nr. 16), bei denen ein beschleunigter Radiojodumsatz und eine erhöhte Radiojodaufnahme in die Schilddrüse beobachtet wurde, im Radio chromatogramm der Seren auf Papier ausschließlich Thyroxin gefunden. Eine Jodfehlverwertung kommt hier also nicht in Frage. Da das PBJ und das BEJ normal oder erniedrigt waren und die Patienten klinisch einen euthyreoten bzw. einen hypothyreoten Eindruck machten, scheidet eine Hyperthyreose ebenfalls aus. Wenn das Vorliegen eines Reboundphänomens ausgeschlossen werden kann, so könnte dieser Sachverhalt durch ein abnorm vermindertes Jodidreservoir der Schilddrüse erklärt werden (Klein 1967b). Dabei kommt es bei euthyreoter oder sogar hypothyreoter Schilddrüsenfunktion zu einem vermehrten Einbau von Radiojodatomen in eine gegebene Hormonmenge und damit zu einer vermehrten Inkretion von radioaktivem Hormonjod. Dabei kann trotz verminderter Hormonproduktion das PBJ-131 im Serum erhöht sein, da der PBJ-131-Anteil am Gesamt-PBJ stark erhöht ist. Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten könnte daher als Ursache des erhöhten Radiojodumsatzes der Schilddrüse auch eine Verarmung der Struma an Jodid durch die Funktionsbehinderung in Betracht kommen. Ein abnorm kleines Jodidreservoir der Schilddrüse durch eine Verminderung des Blutjodidspiegels ist unwahrscheinlich, da einmal die Jodaufnahme über den Magen-Darm-Kanal von den genannten Pyrazolonderivaten unabhängig sein dürfte. Antithyreoidale Substanzen haben jedenfalls auf ihn keinen Einfluß (Klein 1967c). Außerdem ist eine Beeinflussung der renalen Jodidausscheidung zumindest beim Phenylbutazon unbekannt (v. Rechenberg 1961). Aus einer Beeinflussung der hochsalzausscheidung, die allen genannten Pyrazolonderivaten zuzukommen scheint, kann jedenfalls nicht auf eine gleichzei-

tige Veränderung der Jodidausscheidung geschlossen werden, da Kochsalz keinen Einfluß auf die Jodidclearance der Niere hat (Hillmann 1961). Da der Stuhl nur organisch gebundenes Jod enthält (Berson u.M. 1954, Triantaphyllidis u.M. 1955, Wayne u.M. 1964), stellen die Nieren das einzige Organ zur Jodidausscheidung dar. Eine Verminderung des freien Blujodidspiegels durch eine Verbindung zwischen den Pyrazolonderivaten und dem Jodid, wie es beim Phenylbutazon im aufsteigenden Wasserchromatogramm beobachtet wurde (Scott u.M. 1953), dürfte ebenfalls nicht in Betracht kommen, da nach einer gewissen Zeit eine Sättigung der Pyrazolonderivate zu erwarten wäre und dann der Jodidspiegel wieder auf ein normales Niveau gebracht werden könnte. Die in einem Fall (Fall-Nr. 32) beobachtete Verlängerung der Halbwertszeit gibt dagegen einen Hinweis auf eine verminderte Hormonproduktion. Bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten kann es offenbar zu verschiedenen Erscheinungen hinsichtlich des thyreoidalen Radiojodumsatzes bei verminderter Hormonproduktion kommen. Es ist anzunehmen, daß dies einmal mit den Entwicklungsphasen der Strumen, zum anderen mit individuellen Gegebenheiten der Schilddrüsen zusammenhängt. Der Einfluß von Begleitmedikamenten soll später besprochen werden.

b) Radiojodteste bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Pyrazolonderivatbehandlung nach Abbruch der Medikation.

Nach Abbruch der Therapie mit Pyrazolonderivaten wurde einheitlich eine Beschleunigung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse festgestellt. In einem Fall kam es zu dieser Beschleunigung erst einige Tage nach Absetzen des Pyrazolonderivates, während sie gleich nach Abbruch der Medikation nicht sonderlich ausgeprägt war. Eine Behinderung der Jodisation konnte nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung nicht mehr festgestellt werden. Die in einem Fall (Fall.-Nr. 9) beobachtete Verminderung der Radiojodausscheidung im Urin ist wohl durch die gleichzeitige Erhöhung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse zu erklären (Krüskemper 1955 a). Es ist daher anzunehmen, daß es bei Strumafällen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten nach Abbruch der Medikation zu einer beschleunigten Schilddrüsenhormonbildung (Reboundphänomen)

kommt, wie es auch nach Abbruch einer Thiourazilbehandlung beobachtet wurde. Die Ursache könnte einmal in einem gewissen Nachholbedarf an Schilddrüsenhormonen, zum anderen in einer ungehinderten Hormonproduktion von vermehrt bestehenden Hormonproduktionsstätten nach Wegfall der antithyreoidalen Wirkung zu suchen sein.

5. Häufigkeit der Schilddrüsenvergrößerungen.

a) Absolute Häufigkeit.

Die absolute Zahl der Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten dürfte wesentlich höher liegen, als es die vorliegenden Mitteilungen vermuten lassen. Einmal dürfte die strumigene Wirkung der Pyrazolonderivate noch nicht jedem Therapeuten hinreichend bekannt sein. Zum anderen werden nicht alle aufgetretenen Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten eigens veröffentlicht.

Interessant ist, daß die weitaus meisten Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten innerhalb des ersten Behandlungsjahres auftraten (Tab. 5). In den folgenden Jahren wurden jeweils nur einige wenige Strumafälle mitgeteilt. Jedoch kann es nach den vorliegenden Angaben bis zu zehn Jahren nach Behandlungsbeginn zu einer Strumabildung kommen. Dies konnte unter anderem daran liegen, daß eine große Zahl von Patienten nicht ununterbrochen über ein Jahr mit Pyrazolonderivaten behandelt wird. Zum anderen könnte die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate vorwiegend im ersten Jahr zu einer Strumabildung führen, während die Gefahr einer Schilddrüsenvergrößerung nach dem ersten Behandlungsjahr erheblich vermindert wird. Eine Abhängigkeit der Strumahäufigkeit von der Tagesdosis der verabreichten Pyrazolonderivate scheint innerhalb therapeutischer Grenzen nicht aufzutreten (Schultze-Rhönhof u.M. 1964). Dagegen dürfte die Art des Pyrazolonderivates eine Rolle spielen. Nach den vorliegenden Angaben scheint die Strumahäufigkeit in der Reihenfolge Amidopyrin-Oxyphenbutazon-Phenylbutazon zuzunehmen.

b) Relative Häufigkeit.

Die unterschiedliche relative Kropfhäufigkeit während einer Applikation von Pyrazolonderivaten weist wohl auf unter-

schiedliche therapeutische Bedingungen hin, die neben der antithyreoidalen Wirkung der Pyrazolonderivate zum Tragen kommen. Dabei kommen als mögliche Einflüsse Begleitmedikamente, landschaftliche Gegebenheiten, die rheumatische Erkrankung, thyreoidale Dyshormogenesen, das Alter und das Geschlecht in Frage. Alle diese Faktoren sollen im letzten Kapitel ausführlich behandelt werden. Bei rheumatischen Kindern konnte jedenfalls unter gleichen therapeutischen Bedingungen keine Abhängigkeit der Strumahäufigkeit von der täglich verabreichten Pyrazolonderivatdosis oder von der Therapiedauer beobachtet werden (Schultze-Rhnhof u.M. 1964).

6. Der antithyreoidale Wirkungsmechanismus bei Strumabildungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten.

Hier sollen die Befunde bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten in einer Hypothese über den strumigenen Wirkungsmechanismus zusammengefaßt werden. Unter der Wirkung von Pyrazolonderivaten und eventuell von Begleitmedikamenten dürfte es zu einer Minderproduktion von Schilddrüsenhormonen kommen, ganz gleich, wo im Einzelnen die antithyreoidale Wirkung angenommen werden muß. Diese verminderte Schilddrüsenhormonbildung drückt sich wahrscheinlich in einer Tendenz zur Senkung des freien Schilddrüsenhormonspiegels im Serum aus. Eine dadurch ausgeloste thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse könnte über eine funktionelle Anregung der Hormonproduktion und eine Ausschüttung von Hormonreserven einen normalen freien und proteingebundenen Schilddrüsenhormonspiegel im Serum zumindest eine Zeitlang aufrechterhalten. Die Schilddrüse befände sich zu dieser Zeit also in der Latenzphase. Die thyreoidale Radiojodaufnahme und der thyreoidale Radiojodumsatz könnten aber vermindert sein. Bei einer gewissen Erschöpfung der Schilddrüsenzellen bzw. der Hormonreserven käme es über ein Absinken des freien Schilddrüsenhormongehaltes (und damit des PBJ) im Serum zu einer hyperplastischen Stimulierung der Schilddrüse, um durch eine Vermehrung der Hormonbildungsstätten eine Normalisierung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels zu erreichen. Die Schilddrüse befände sich jetzt also in der Wachstumsphase. Die thyreoidale Radiojodaufnahme und der thyreoidale Radiojodumsatz durften sich dabei zunehmend

normalisieren oder durch eine Entgleisung der Hormonsynthese sogar erhöht sein. Es kann angenommen werden, daß der freie Schilddrüsenhormonspiegel und das PBJ im Serum in vielen Fällen normalisiert werden kann. Bei den Fällen mit einer Jodfehlverwertung kann das PBJ trotz eines verminderten freien Hormongehaltes erhöht sein. Mit zunehmender Normalisierung des freien Schilddrüsenhormonspiegels im Serum dürfte auch die Intensität der gewebusbildenden Stimulation der Schilddrüse nachlassen. Damit könnte das oft bemerkte rasche Einsetzen des Schilddrüsenwachstums und die schnelle Zunahme des Schilddrüsenvolumens zusammenhängen. Die gewebusbildende Stimulation der Schilddrüse mag solange anhalten, bis mit einer normalen funktionellen Stimulation ein normaler freier Schilddrüsenhormonspiegel im Serum aufrechterhalten werden kann. Die Struma würde sich dann in der Stagnationsphase befinden. Die thyreoidale Radiojodaufnahme und der thyreoidale Radiojodumsatz könnte sich theoretisch normalisieren. Durch das Fehlen des gewebusbildenden Reizes kann es dann allmählich zu einer Rückbildung des hypertrophierten Gewebes kommen, wobei der periphere freie Schilddrüsenhormonspiegel eine Zeitlang durch eine vermehrte funktionelle Stimulation der Schilddrüse aufrechterhalten werden kann. Die Struma würde sich nun in der Reduktionsphase befinden. Kann der periphere freie Schilddrüsenhormonspiegel nicht mehr durch die funktionelle Stimulierung aufrechterhalten werden, könnte es zu einer erneuten hyperplastischen TSH-Stimulation der Schilddrüse, also zu einer neuen Wachstumsphase kommen, die dann wieder zu einer Normalisierung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels führen würde. Bei einem langen Therapieverlauf könnte es durch die wellenförmige Zu- und Abnahme des Schilddrüsenvolumens zu einer Verarmung der Struma an aktivem Jodid kommen, die sich trotz Fehlens einer Jodfehlverwertung im Radiojodtest in einem erhöhten Radiojodumsatz bei einer verminderten Hormonproduktion bemerkbar macht (Klein 1967b). Nach Absetzen der Medikation kommt es zu einem Wegfall der antithyreoidalen Wirkung. In der Wachstumsphase könnte es durch einen noch erniedrigten freien Schilddrüsenhormonspiegel zu einer beschleunigten Hormonproduktion kommen, die sich in einer Erhöhung des thyreoidalen Radiojodumsatzes ausdrücken würde. Aber auch bei einem Vorliegen der Stagnations- bzw. Reduktionsphase könnte es durch die Vermehrung des hormonproduzierenden Schilddrüsen-

gewebes nach Wegfall des antithyreoidalen Effektes und durch eine gewisse Verarmung der Schilddrüse an Jodid zu einer vermehrten Schilddrüsenhormonproduktion kommen.

Die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate besteht wahrscheinlich in einer Hemmung der Jodisation von Tyrosinen in der Schilddrüse. Dabei konnte es sich um eine Vergiftung der an der Jodisation beteiligten Enzyme, insbesondere der Tyrosinjodinase handeln. Als wirksame Gruppe wird dabei die Amidgruppe der Pyrazolonderivate diskutiert (Lassen u.M. 1957). Über die Wirkung der Begleitmedikamente auf die Schilddrüse soll im letzten Kapitel gesprochen werden.

II. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypophysen-System im Tierexperiment.

In verschiedenen Tierversuchen wurde die Wirkung von Phenazon, Amidopyrin, Isopropylaminophenazon, Noramidopyrinmethansulfonat, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon auf das Schilddrüsen-Hypophysen-System geprüft (Tab. 24).

A. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.

Zur Untersuchung von Größenveränderungen der Schilddrüse bekamen Versuchstiere täglich konstante Mengen eines Pyrazolonderivates oral, subcutan, intramuskulär oder intraperitoneal über einen bestimmten Zeitraum appliziert. Da das Gewicht der Schilddrüse in Zusammenhang mit dem Körpergewicht steht und die Tiere im Laufe des Experimentes ihr Körpergewicht ändern können, diente als Maß für die Schilddrüsengröße das Schilddrüsengewicht in Milligramm pro 100 Gramm Körpergewicht (Eger 1955a, Neumann 1963). Die Schilddrüsengewichte der behandelten Versuchstiere wurden mit denen von unbehandelten Kontrolltieren verglichen (Fremdkontrolle).

1. Schilddrüsengewichte nach einer kurzfristigen Phenylbutazon-applikation.

Bei Ratten wurde in den ersten Tagen nach Beginn einer Applikation mit hohen Phenylbutazonmengen eine Verminderung des Schilddrüsengewichtes beobachtet. So gingen die durchschnittlichen Schilddrüsengewichte von je zwei Ratten (Exp.-Nr. 20) während einer täglichen subcutanen Injektion von 200 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht gegenüber dem Mittelwert von zwei unbehandelten Kontrollen in den ersten Tagen bis zu 18 Prozent zurück (Eger 1955 a, Tab. 25). Erst nach fünf Behandlungstagen war das mittlere Schilddrüsen-

Exp.- Nr.	Tierspezies	Medikation	Appl.- Form	Experimentelle Untersuchungen	Autor, Jahr der Veröffentlichung
1	?	Phenazon	?	Sauerstoffverbrauch	Henrijian 1887
2	Kaninchen	Phenazon	sc	CO ₂ -Ausscheidung	Muller 1891
3	Ratte	Phenazon	sc	Sauerstoffverbrauch	Ishida 1930
4	Ratte	Phenazon	po	Gewicht und Histologie der Schilddrüse	Coulaud 1955
5	Ratte	Phenazon	sc	Spontaneität, Schilddrüsengewicht, Leberatmung	Kruskemper u.M. 1955
6	Kaulquappe	Phenazon	Dauerbad	Metamorphose	Wilhelmi 1957 b
7	Ratte	Phenazon	po	Grundumsatz, Körperwachstum, Schilddrüsengewicht, Histologie der Schilddrüse	Brownstone u.M. 1959
8	Ratte	Phenazon	po	Thyreoidale Radiojodaufnahme,	Brownstone u.M. 1959
9	Ratte	Phenazon	ip	Thyreoidale Radiojodaufnahme, organisch gebundenes Radiojod, 131-MJT/131-DJT, 131-Thyroxin	Pasternak u.M. 1969
10	Ratte	Amidopyrin	sc	Spontaneität, Schilddrüsengewicht, Leberatmung	Kruskemper u.M. 1955
11	Kaulquappe	Amidopyrin	Dauerbad	Metamorphose	Wilhelmi 1957 b
12	Ratte	Amidopyrin	?	Gasaustausch	Blankleder 1966
13	Ratte	Isopropylaminophenazon	po	Spontaneität, Nahrungsaufnahme, Körpergewicht, Histologie d. Schilddrüse	Schoetensack u.M. 1960
14	Ratte	Noramidopyrinmethansulfonat	sc	Spontaneität, Schilddrüsengewicht, Leberatmung	Kruskemper u.M. 1955
15	Ratte	Phenylbutazon	sc	Thyreoidale Radiojodaufnahme, renale Radiojodausscheidung, Radiojodgehalt in verschiedenen Organen	Scott u.M. 1953
16	Kaninchen	Phenylbutazon	im	Histologie der Schilddrüse u. Hypophyse	Forattini u.M. 1953
17	Ratte	Phenylbutazon	im	Schilddrüsengewicht, Hypophysengewicht, Histologie d. Schilddrüse u. Hypophyse	Borghi u.M. 1954
18	Kaninchen	Phenylbutazon		Schilddrüsengewicht, Jodgehalt d. Schilddrüse, nichthormoneller u. hormoneller Jodgehalt d. Schilddrüse, PBJ i. Serum	Fazio u.M. 1955
19	Ratte	Phenylbutazon	po	Schilddrüsengewicht, Leberatmung	Kleinsorg u.M. 1955
20	Ratte	Phenylbutazon	sc	Schilddrüsengewicht, Kerngröße u. Epithelhöhe d. Schilddrüsenfollikelzelle	Eger 1955 a/b
21	Ratte	Phenylbutazon	ip	Körpergewicht	Eger 1955 a
22	Ratte	Phenylbutazon	po	Schilddrüsengewicht, Histologie d. Hypophyse	Eger 1955 a/b

23	Kaninchen	Phenylbutazon	iv	Histologie d.Schilddrüse, anorganisches u.organisches Radiojod in d.Schilddrüse	Chiti u.M. 1955a
24	Kalb	Phenylbutazon	Inku-	Thyreoidale Radiojod- bat. aufnahme, organisches u.anorganisches Radio- jod i.d.Schilddrüse, J-131-Tyrosin	Mayer u.M. 1956
25	Kaulquappe	Phenylbutazon	Dauer-	Metamorphose	Wilhelmi 1957 b
26	Kaninchen	Phenylbutazon	iv. im.	Monojodtyrosin-131, Dijodtyrosin-131, Thyroxin-131 i.Serum	Harwerth u.M. 1957
27	Ratte	Phenylbutazon	ip	Thyreoidale Radiojod- aufnahme, J131-Thyro- nine, J-131-Thyroxin i.d.Schilddrüse	Hillmann 1957
28	Ratte	Phenylbutazon	ip	Thyreoidale Radiojod- aufnahme	Gaitonde u.M. 1963
29	Ratte	Phenylbutazon		Histologie d.Schild- schilddrüsenzinti- gramm	Baranska u.M. 1964
30	Ratte	Phenylbutazon	ip	Schilddrüsen-gewicht, Histologie d.Schild- drüse	Eger u.M. 1965
31	Kaulquappe	Oxyphenbutazon	Dauer-	Metamorphose	Wilhelmi 1957 b
32	Ratte	Oxyphenbutazon	ip	Schilddrüsen-gewicht, Histologie d.Schild- drüse	Eger u.M. 1965
33	Kaulquappe	Phenazon+ Thyroxin	Dauer-	Metamorphose	Wilhelmi 1957b
34	Kaulquappe	Amidopyrin+ Thyroxin	Dauer-	Metamorphose	Wilhelmi 1957b
35	Ratte	Phenylbutazon + Propyl- thiourazil	im	Schilddrüsen-gewicht, Hypophysengewicht	Borghesi u.M. 1954
36	Ratte	Phenylbutazon + Thyroxin	im	Schilddrüsen-gewicht, Atematmung	Kleinsorg u.M. 1955
37	Kaulquappe	Phenylbutazon + Thyro- xin	Dauer-	Metamorphose	Wilhelmi 1957 b
38	Ratte	Phenylbutazon + Pred- nisolon	ip	Thyreoidale Radiojod- aufnahme	Gaitonde u.M. 1963
39	Ratte	Phenylbutazon + Trijod- thyronin	po	Schilddrüsen-gewicht, Histologie d.Schild- drüse	Eger u.M. 1965
40	Ratte	Oxyphenbutazon + Trijod- thyronin	po	Schilddrüsen-gewicht, Histologie d. Schild- drüse	Eger u.M. 1965

Tab. 24: Untersuchungen des Schilddrüsen-Hypophysensystems während einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Schilddrüsenhormonen, Propylthiourazil bzw. Prednisolon.

gewicht des Kontrollpaares wieder erreicht. Ebenso zeigten Ratten (Exp.-Nr. 22) in den ersten Tagen einer oralen Gabe von täglich 300 bis 400 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht eine Abnahme der Schilddrüsen-gewichte von etwa 15,0 auf 10,0 Milligramm pro 100 Gramm Körpergewicht (Eger 1955 a/b).

Exp.- Nr.	Tier- zahl	Phenylbutazon- menge (mg/kg KG u.Tag)	Versuchs- dauer (Tage)	Durchschnittliches Schilddrüsengewicht (mg/100 g KG)
20	2	0	0	17,2
	2	200 sc	1	15,4
	2	200 sc	2	14,7
A	2	200 sc	3	12,4
	2	200 sc	5	18,3
	2	200 sc	6	17,1
	2	200 sc	7	19,7
	2	200 sc	8	22,2

Tab. 25: Durchschnittliches Schilddrüsengewicht von je zwei Ratten nach einer subcutanen Applikation von 200 Milligramm Phenylbutazon über Null bis acht Tage (Eger 1955 a).

2. Schilddrüsengewichte nach einer längerfristigen Pyrazolonderivatapplikation.

Bei Nagetieren wurde nach einer längeren Applikation von Pyrazolonderivaten eine Vergrößerung der Schilddrüsen beobachtet. So war nach einer zwölfwägigen subcutanen Injektion von täglich 200 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht das durchschnittliche Schilddrüsengewicht von sechs Ratten (Exp.-Nr. 5) gegenüber dem von sechs unbehandelten Kontrollen um 18 Prozent gestiegen (Krüskemper u.M. 1955, Tab. 26). Nach 24 Behandlungstagen in der gleichen Weise zeigte das Durchschnittsgewicht der Schilddrüsen von fünf Ratten eine signifikante Erhöhung um 33 Prozent gegenüber dem Kontrollwert von sechs Ratten. Ähnlich konnte bei Ratten (Exp.-Nr. 4) 68 Tage nach einer täglichen oralen Applikation von 56 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht eine mächtige Schilddrüsenhypertrophie festgestellt werden (Coulaud 1955). Zwölf Tage nach einer subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Noramidopyrinmethansulfonat war das mittlere Schilddrüsengewicht von fünf Ratten (Exp.-Nr. 14) um 13 Prozent gegenüber dem von sechs unbehandelten Kontrollen erhöht (Krüskemper u.M. 1955, Tab. 26). Eine 24-tägige Applikation der gleichen Tagesdosis führte bei fünf Ratten zu einem signifikanten Anstieg des mittleren Schilddrüsengewichtes um 16 Prozent gegenüber dem Wert von sechs unbehandelten Kontrolltieren. Bei einer oralen Verabreichung von täglich 300 bis 400 und mehr Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht trat bei Ratten (Exp.-Nr. 22) nach vier Wochen eine Steigerung des Schilddrüsengewichtes auf das Doppelte, nach acht Wochen auf das Drei- bis Vierfache und nach zehn Wochen in einem Falle sogar auf das Siebenfache des Normalgewichtes unbehandelter Kontrolltiere auf (Eger 1955 a/b, Tab. 27). Bei zehn männlichen Meerschwein-

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg/kg KG)	Versuchs-dauer (Tage)	Durchschnittliches Schilddrüsen-gewicht (mg/100 g KG)	Mittlerer Fehler
5	6	0	0	12	6,88	0,196
	6	Phenazon	200 sc	12	8,13	0,353
5	6	0	0	24	7,30	0,323
	5	Phenazon	200 sc	24	9,70	0,647
10	6	0	0	12	6,88	0,196
	6	Amidopyrin	200 sc	12	6,81	0,199
10	6	0	0	24	7,30	0,323
	6	Amidopyrin	200 sc	24	6,67	0,232
14	6	0	0	12	6,88	0,196
	5	Noramidopyrin-200 methansulfonat	200 sc	12	7,76	0,280
14	6	0	0	24	7,30	0,323
	5	Noramidopyrin-200 methansulfonat	200	24	8,45	0,289

Tab. 26: Durchschnittliche Schilddrüsen-gewichte von fünf bzw. sechs Ratten nach einer subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm verschiedener Pyrazolonderivate über zwölf bzw. 24 Tage (Kruskemper u.M. 1955).

chen (Exp.-Nr. 18) mit einem Durchschnittsgewicht von 440 Milligramm war das mittlere Schilddrüsen-gewicht unter einer Applikation von täglich fünf Milligramm Phenylbutazon über einen Zeitraum von zehn Tagen um etwa 47 Prozent erhöht (Fazio u.M. 1955). Das mittlere Schilddrüsen-gewicht von fünf Ratten (Exp.-Nr. 19) zeigte unter einer oralen Applikation von täglich 75 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körper-gewicht nach 14 Tagen eine Zunahme um 30 Prozent, bei einer Verabreichung von täglich 150 Milligramm betrug die mittlere Gewichtszunahme der Schilddrüse von sechs Ratten 35 Prozent gegenüber dem Durchschnittsgewicht von zwölf unbehandelten Kontrollen (Kleinsorg u.M. 1955, Tab. 28). Bei einer oralen Gabe von täglich 150 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über 28 Tage war bei sechs Ratten eine durch-schnittliche Gewichtszunahme um 47 Prozent gegenüber den Kon-trollen festzustellen. Eine orale Applikation von täglich 75 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht 18 Tage lang und anschließender zehntägiger Verabreichung von 300 Milligramm Phenylbutazon pro Tag führte bei sechs Ratten zu einer Erhöhung des durchschnittlichen Schilddrüsen-gewichtes um 150 Prozent gegenüber dem Kontrollwert unbehandelter Ratten. Eine tägliche intraperitoneale Applikation von 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht führte bei zwölf Ratten (Exp.-Nr. 30) nach elf Tagen zu einem Anstieg des Schilddrüsen-gewichtes um 42 Prozent gegenüber dem Mittelwert von zwölf unbehandelten Ratten (Eger u.M. 1965, Tab. 29). Eine

Exp.- Nr.	Phenylbutazon- dosis (mg/kg KG u. Tag)	Versuchs- dauer (Tage)	Schilddrüsen- gewicht (mg/100 g KG)
22	0	0	14,0
	0	0	16,8
	0	0	13,7
	300-400 po	5	14,5
	300-400 po	6	9,7
	300-400 po	9	10,0
	300-400 po	10	31,7
	300-400 po	10	36,7
	300-400 po	14	18,2
	300-400 po	30	24,6
	300-400 po	31	32,6
	300-400 po	46	41,6
	300-400 po	46	59,8
	300-400 po	48	30,7
	300-400 po	50	25,5
	300-400 po	58	67,4
	300-400 po	70	55,4
	300-400 po	70	114,3
	300-400 po	76	73,8

Tab. 27: Schilddrüsen Gewichte pro 100 Gramm Körpergewicht bei Ratten nach einer Null bis 76-tägigen oralen Applikation von täglich 300-400 und mehr Milligramm Phenylbutazon (Eger 1955 b).

Verabfolgung von täglich 100 Milligramm Oxyphenbutazon in der gleichen Weise ergab eine durchschnittliche Zunahme des Schilddrüsen Gewichtes bei zwölf Ratten (Exp.-Nr. 32) um 34 Prozent (Eger u.M. 1965, Tab. 29).

Bei einigen Tierexperimenten konnte unter der längerfristigen Gabe von Pyrazolonderivaten keine wesentliche Veränderung der Schilddrüsen Größe festgestellt werden. So wurde bei sechs Ratten (Exp.-Nr. 10) unter einer subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Amidopyrin pro Kilogramm Körpergewicht nach zwölf Tagen eine Erniedrigung des durchschnittlichen Schilddrüsen Gewichtes um ein Prozent gegenüber dem entsprechenden Kontrollwert beobachtet (Krüskemper u.M. 1955, Tab. 26). Nach 24 Applikationstagen wurde eine Verminderung der mittleren Schilddrüsen Gewichte von sechs Ratten um etwa sechs Prozent gemessen. Nach einer zwölfmonatigen Verfütterung von täglich 70 bzw. 230 Milligramm Isopropylaminophenazon (Exp.-Nr. 13) ergab die Untersuchung der Schilddrüsen von Ratten keine Veränderungen im Sinne einer Struma (Schoeten-sack u.M. 1960). Nach einer intramuskulären Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von 20 Tagen ergab das mittlere Schilddrüsen Gewicht von fünf Ratten (Exp.-Nr. 17) eine Zunahme gegenüber dem Wert von vier Kontrolltieren um vier Prozent (Borghi u.M. 1954, Tab. 30).

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Phenylbutazon-dosis (mg/kg KG u. Tag)	Versuchsdauer (Tage)	Mittlere Schilddrüsen- gewichte (mg/100 g KG)	Mittlerer Fehler
19	12	0	0	8,8	0,311
	5	75	14	11,4	0,698
	6	150	14	11,9	0,528
	6	150	28	12,9	0,476
	6	75 + 150	18 10	21,9	1,16

Tab. 28: Mittlere Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichte von fünf bzw. sechs Ratten nach
einer 14- bzw. 28-tägigen oralen Applikation von verschiedenen hohen
Phenylbutazonmengen (Kleinsorg u.M. 1955).

3. Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon- gewichte unter einer Applikation von Phenyl- butazon und Schilddrüsenhormonen.

Die exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen kann bei Ratten zu einer Verkleinerung des Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichtes führen (Kleinsorg u.M. 1955, Eger u.M. 1965). Bei einer gleich-
zeitigen Applikation von Phenylbutazon und Schilddrüsen-
hormonen wurde teilweise eine Unterdrückung der Zunahme
der Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichte, teilweise sogar eine Verminderung
derselben beobachtet. So kam es bei sechs Ratten (Exp.-Nr.
19) unter einer oralen Applikation von täglich 150 Milli-
gramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über
einen Zeitraum von 14 Tagen zu einer durchschnittlichen
Zunahme der Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichte um 35 Prozent gegenüber
dem Mittelwert von zwölf unbehandelten Kontrollen (Klein-
sorg u.M. 1955). Unter einer gleichzeitigen Applikation
von täglich 150 Milligramm Phenylbutazon oral und 2,5
Milligramm Thyroxin subcutan pro Kilogramm Körpergewicht
zeigten dagegen sechs Ratten (Exp.-Nr. 36) eine signifi-
kante Abnahme des mittleren Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichtes um etwa
ein Viertel. Bei zwölf Ratten (Exp.-Nr. 30) führte die
alleinige intraperitoneale Gabe von täglich 100 Milli-
gramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht nach elf
Tagen zu einer signifikanten Erhöhung der durchschnittli-
chen Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichte um 42 Prozent (Eger u.M. 1965,
Tab. 29). Nach einer elftägigen intraperitonealen Appli-
kation von täglich zehn Milligramm Trijodthyronin und 100
Milligramm Phenylbutazon wurde bei acht Ratten (Exp.-Nr.
39) eine nicht signifikante mittlere Verminderung der
Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon-
gewichte um etwa zehn Prozent gegenüber dem
Wert von zwölf Kontrolltieren beobachtet.

4. Schilddrüsen- und Schilddrüsenhormon- gewichte nach einer Applikation von Phenyl- butazon und Propylthiourazil.

Bei Ratten wurde eine Verstärkung des strumigenen Effektes

Exp.- Nr.	Tier- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg/kg KG)	Versuchs- dauer (Tage)	Mittleres Schilddrü- sengewicht (mg/100 g KG)	Mittlerer Fehler
30	12	CMC-Lösung		11	12,8	0,69
	12	Phenylbutazon 100 ip		11	18,2	1,56
32	12	CMC-Lösung		11	12,8	0,69
	12	Oxyphenbutaz. 100 ip		11	17,1	0,97
39	12	CMC-Lösung		11	12,8	0,69
	8	Phenylbutazon 100 ip + Trijodthyronin 1051pp		11	11,5	0,6

Tab. 29: Mittlere Schilddrüsengewichte von Ratten nach einer elftägigen intraperitonealen Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon und einer zusätzlichen Applikation von Trijodthyronin (Eger u.M. 1965).

von Propylthiourazil durch Phenylbutazon beobachtet. So führte die intramuskuläre Injektion von täglich 15 Milligramm Propylthiourazil pro Kilogramm Körpergewicht bei fünf Ratten nach 20 Tagen zu einer mittleren Zunahme der Schilddrüsengewichte um 118 Prozent gegenüber dem Wert von vier unbehandelten Kontrollen (Borghi u.M. 1954, Tab. 30). Diese mittlere Zunahme der Schilddrüsengewichte wurde bei sechs Ratten (Exp.-Nr. 35) durch eine gleichzeitige intramuskuläre Injektion von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht auf 163 Prozent erhöht.

5. Schilddrüsengewichte nach einer Applikation von Phenylbutazon bei hypophysektomierten Ratten.

Bei hypophysektomierten Ratten konnte durch eine mehrtägige Behandlung mit hohen Phenylbutazondosen pro Tag nur eine geringfügige Erhöhung des Schilddrüsengewichtes erreicht werden. So zeigte das durchschnittliche Schilddrüsengewicht von drei hypophysektomierten Ratten (Exp.-Nr. 19) nach einer zehntägigen oralen Applikation von täglich 150 Milligramm Phenylbutazon eine Zunahme um etwa neun Prozent gegenüber dem Durchschnittsgewicht von sechs unbehandelten hypophysektomierten Kontrolltieren (Kleinsorg u.M. 1955, Tab. 31).

B. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.

Mikroskopische Schilddrüsenuntersuchungen liegen in der Literatur bei Tieren unter einer Applikation von Phenazon, Isopropylaminophenazon, Noramidopyrimethansulfonat, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon vor. Dabei wurden zumeist die Zahl und Größe sowohl der Follikel als auch der Follikelzellen sowie der Kolloidgehalt und das Gefäßnetz beschrieben. In einigen Fällen

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg/kg KG)	Versuchs-dauer (Tage)	Mittleres Schilddru-sengewicht (mg/100 g KG)	Mittlere Zunahme (%)
17	4	0	0	20	9,4	
	5	Phenylbutazon	100 im	20	9,8	4
	5	Propylthio-urazil	15 im	20	20,5	118
	6	Phenylbutazon + Propylthio-urazil	100 im 15 im	20	24,8	163

Tab. 30: Mittlere Schilddrüsengewichte von Ratten nach einer 20-tägigen intramuskulären Applikation von Phenylbutazon, Propylthiourazil bzw. Phenylbutazon plus Propylthiourazil (Borghi u.M. 1954).

wurden die Epithelhöhen und die Kerngrößen statistisch ausgewertet.

1. Beschreibungen histologischer Schilddrüsenpräparate.

a) Bei Kaninchen wurde unter einer Applikation niedriger Phenylbutazonmengen pro Tag eine Inaktivierung der Schilddrüse beobachtet. So zeigte die histologische Untersuchung der Schilddrüsen von Kaninchen (Exp.-Nr. 23) eine Woche nach einer täglichen Verfütterung von fünf Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht noch kaum Veränderungen gegenüber den Kontrollen (Chiti u.M. 1955a). Nach einer 20-tägigen oralen Behandlung mit täglich fünf Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht waren die Follikel dagegen eher weit, die Follikel-epithelzellen erniedrigt und das Kolloid in den Follikeln zeigte sehr vereinzelt Randvakuolen. Bei einer oralen Applikation von täglich 20 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht traten bereits nach einer Woche die erweiterten Schilddrüsenfollikel, das erniedrigte Follikel-epithel und ein Kolloid ohne Randvakuolen auf. Nach einer 20-tägigen oralen Verabfolgung von 20 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und Tag waren die weiten Follikel mit einem flachen Epithel ausgestattet und hatten nur spärlich kolloid. Außerdem bestand eine ausgeprägte Hyperämie.

b) Bei Nagetieren wurde unter einer Applikation von hohen Pyrazolon-derivatmengen pro Tag im histologischen Schilddrüsenpräparat Zeichen einer funktionellen Aktivierung beobachtet. So ergab die mikroskopische Untersuchung von Rattenschilddrüsen (Exp.-Nr. 5) nach einer zwölf- bzw. 21-tägigen subcutanen Applikation von 200 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht und Tag eine

Exp.- Nr.	Tier- Zahl	Phenylbutazon- menge (mg/ kg KG u.Tag)	Versuchs- dauer (Tage)	Mittleres Schilddrü- sengewicht (mg/100 g KG)	Mittlerer Fehler
19	6	0	10	6,4	0,144
	3	150	10	7,0	0,162

Tab. 31: Mittlere Schilddrüsengewichte von hypophysektomierten Ratten nach einer 10-tägigen oralen Applikation von täglich 150 Milligramm Phenylbutazon im Vergleich zu unbehandelten Kontrolltieren (Kleinsorg u.M. 1955).

Vergrößerung der Follikelzellkerne, eine Erhöhung der Follikelzellzahl und eine Verminderung des Kolloidgehaltes der Follikel (Krüskemper u.M. 1955). Ähnlich zeigte das mikroskopische Bild von Rattenschilddrüsen (Exp.-Nr. 4) nach einer 68-tägigen Verfütterung von täglich 56 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht ein kubisches bis zylindrisches Follikelepithel, an einigen Stellen ein foetales Aussehen des Follikelepitheles, einen nahezu völligen Schwund des Kolloids und eine Vermehrung der arteriellen Durchblutung (Coulaud 1955). Bei Ratten (Exp.-Nr. 14) fand sich nach einer zwölf- bzw. 24-tägigen subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Noramidopyrimethansulfonat pro Kilogramm Körpergewicht im histologischen Schilddrüsenpräparat eine Vergrößerung von Zellkernen und Epithel der Schilddrüsenfollikel und eine Verminderung des Follikelkolloids (Krüskemper u.M. 1955). Nach einer elftägigen intraperitonealen Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht zeigte das mikroskopische Bild der Schilddrüsen bei Ratten (Exp.-Nr. 30) aktivierte Schilddrüsenfollikel (Eger u.M. 1965). Die histologische Untersuchung von Kaninchenschilddrüsen (Exp.-Nr. 16) ergab nach einer 30-tägigen intramuskulären Injektion von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht eine Vermehrung der Follikel, nicht aber des interstitiellen Gewebes (Forattini u.M. 1953). Die Follikel hatten eine unregelmäßige Gestalt und waren von unterschiedlicher Größe, erschienen im Ganzen aber kleiner als bei den Kontrollen. Die Follikelepithelzellen waren kubisch und höher als bei den Kontrolltieren. An einigen Stellen fanden sich solide Parenchymstreifen aus mehrschichtigen Zellreihen. Das Kolloid war unregelmäßig gefärbt und wies Vakuolen auf, einige Follikel waren ganz leer. Außerdem war eine Erweiterung und Vermehrung der Gefäße zu sehen. Bei Ratten

(Exp.-Nr. 29) ergab die mikroskopische Untersuchung der Schilddrüsen vier Tage nach Beginn einer intraperitonealen Applikation von 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht am ersten Tag, 125 Milligramm am zweiten Tag und an den folgenden Tagen 200 Milligramm nur geringfügige Abweichungen von den Kontrollen (Baranska u.M. 1964). Einzelne Follikel zeigten Veränderungen der ovalen Zellkerne und eine Annäherung an die Basalmembran. Die Kolloidmenge in den Follikeln war etwas weniger als bei den Kontrollen, die Veränderungen waren jedoch geringfügig und schwer zu erkennen. Nach einer zehntägigen Behandlung von Ratten mit Phenylbutazon in der gleichen Weise zeigten die Follikel mehr zylindrische Epithelzellen und wenig kolloid. Nach einer 18-tägigen Applikation von Phenylbutazon hatten fast alle Follikel ein zylindrisches Epithel. In vielen Follikeln fanden sich mitotische Epithelzellen. Nur einzelne Follikel hatten noch anfärbares Kolloid, die Mehrzahl war leer. Außerdem fanden sich stark erweiterte Blutgefäße. Nach einer 23-tägigen Behandlung mit Phenylbutazon waren neben zylindrischen Epithelzellen auch kubische zu sehen. Die Follikel wiesen mitotische Zellteilungen auf, jedoch nicht so häufig wie in der vorigen Gruppe. Fast alle Follikel zeigten nur minimale Kolloidmengen oder waren ganz leer. Daneben bestand wieder eine Vermehrung der Blutgefäße. Nach einer 45-tägigen Applikation von Phenylbutazon hatte der größte Teil der Follikel ein sehr niedriges Epithel mit hyperchromatischen Kernen und degeneriertem Aussehen. Außerdem bestanden starke Blutungsmerkmale. Bei Ratten (Exp.-Nr. 32) konnte nach einer elftägigen intraperitonealen Applikation von täglich 100 Milligramm Oxyphenbutazon eine Aktivierung der Schilddrüsenfollikel beobachtet werden (Eger u.M. 1965).

- c) Keine Veränderungen im histologischen Schilddrüsenpräparat konnten in einigen Fällen nach einer Verabfolgung von Pyrazolonderivaten beobachtet werden. So zeigte die mikroskopische Untersuchung der Schilddrüsen von Ratten (Exp.-Nr. 17) nach einer 20-tägigen intramuskulären Injektion von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht keine wesentlichen Änderungen gegenüber den Kontrollen (Borghi u.M. 1954). Ähnlich konnte bei Ratten

(Exp.-Nr. 13) nach einer zwölfmonatigen Verfütterung von täglich 70 bzw. 230 Milligramm Isopropylaminophenazon pro Kilogramm Körpergewicht keine mikroskopischen Veränderungen im Sinne einer Struma festgestellt werden (Schoetensack u.M. 1960). Ebenso wurden nach zwölf Monaten einer täglichen Einnahme von 70 Milligramm Isopropylaminophenazon und 230 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht bei Ratten (Exp.-Nr. 13) keine morphologischen Schilddrüsenveränderungen beobachtet (Schoetensack u.M. 1960).

2. Statistische Auswertung histologischer Schilddrüsenpräparate.

Bei erhöhter Aktivität der Schilddrüsenfollikelzelle nimmt die Zellkerngröße zu, bei erniedrigter Aktivität ist sie gegenüber der Norm verkleinert (Rebarek u.M. 1947, Lever 1950, Ludwig 1950, De Gasperis 1951, Alfert u.M. 1955, Pflugfelder 1956, Neumann 1963). Eine ähnliche Abhängigkeit von der Aktivität zeigt die Follikelzellhöhe (Neumann 1963). Zur statistischen Auswertung werden die Kerngrößen eines histologischen Schilddrüsenpräparates planimetrisch bestimmt bzw. die Epithelhöhen mit dem Zentimeter maß gemessen (Neumann 1963).

a) Applikation von Pyrazolonderivaten.

Bereits nach einer einmaligen Applikation einer hohen Phenylbutazondosis zeigte sich bei Ratten eine Erhöhung der durchschnittlichen Kerngröße und Epithelhöhe. So betrug bei zwei Ratten (Exp.-Nr. 20) einen Tag nach der subcutanen Injektion von 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht die signifikante Zunahme der mittleren Kerngrößen etwa 18 Prozent und die der Epithelhöhen etwa acht Prozent gegenüber dem Durchschnittswert von zwei unbehandelten Kontrollen (Eger u.M. 1965, Tab. 32). Bei fortgesetzter Applikation von hohen Phenylbutazonmengen kam es zu einem Rückgang der Kerngrößen und Epithelhöhen für einige Tage und dann zu einem erneuten steilen Anstieg. So fielen bei je zwei Ratten die durchschnittlichen Kerngrößen und Epithelhöhen unter einer subcutanen Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht nach der Zunahme am ersten Tag bis etwa zum sechsten Tag um neun bzw. 38 Prozent ab, um dann am siebten und achten Tag kräftig anzusteigen (Eger u.M. 1965).

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Phenylbutazon-menge (mg/kg KG u.fag)	Versuchsdauer (Tage)	Mittlere Kerngrößen	Mittlere Epithelhöhen	Mittlerer Fehler der Kerngrößen
20	2	0	0	11,55	14,6	0,14
	2	100	1	13,63	15,7	0,18
	2	100	2	13,3	13,5	
	2	100	3	12,7	14,2	
	2	100	5	13,3	11,1	
	2	100	6	10,5	9,0	
	2	100	7	18,0	25,6	0,23
	2	100	8	16,4	19,1	

Tab. 32: Durchschnittliche Kerngrößen und Epithelhöhen der Schilddrüsens-follikelzellen bei Ratten nach einer subcutanen Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von Null bis acht Tagen (Eger u.M. 1965).

Der Anstieg der Kerngrößen und Epithelhöhen war bei Ratten unter einer fortlaufenden Phenylbutazonapplikation wesentlich stärker als unter einer entsprechenden Oxyphenbutazon-gabe. So betrug bei Ratten (Exp.-Nr. 30) die Zunahme der durchschnittlichen kerngröße unter einer oralen Verabreichung von täglich 50 Milligramm Phenylbutazon und zweitägiger Steigerung der Dosen um fünf Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht nach 15-tägiger Versuchsdauer 13 Prozent, bei Gabe von Oxyphenbutazon (Exp.-Nr. 32) in der gleichen Weise betrug die Zunahme der kerngröße dagegen acht Prozent (Eger u.M. 1965, Tab. 33). Die mittlere Epithelhöhe betrug unter einer Phenylbutazonbehandlung nach obiger Versuchsanordnung etwa 41 Prozent, bei Gabe von Oxyphenbutazon nur etwa 28 Prozent.

b) Applikation von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen.

Bei Ratten wurde nach einer Applikation von Trijodthyronin eine Verminderung von Schilddrüsenepithelhöhe und Kerngröße beobachtet. So kam es unter einer Schlundsondenfütterung von fünf Milligramm Trijodthyronin pro Kilogramm Körpergewicht und fag nach 15 Tagen zu einer gut signifikanten Senkung der mittleren Kerngrößen um 13 Prozent und einer stark signifikanten Erniedrigung der mittleren Epithelhöhen um 29 Prozent (Eger u.M. 1965, Tab. 34). Bei Ratten wurde unter einer gleichzeitigen Applikation von Pyrazolonderivaten und Trijodthyronin ebenfalls eine Erniedrigung der Kerngrößen und Epithelhöhen beobachtet. So wurde bei Ratten (Exp.-Nr. 30) unter einer oralen Applikation von täglich 50 Milligramm Phenylbutazon und fünf Milligramm Trijodthyronin pro Kilogramm Körpergewicht und zweitägiger Steigerung der Dosen um fünf bzw. 0,5 Milligramm nach einer 15-tägigen Behandlung eine schwach

Exp.- Nr.	Tier- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg/kg KG)	Versuchs- dauer (Tage)	Mittlere Kerngrö- ßen	Mittlerer Fehler
30	12	0	0	15	10,12	0,323
	12	Phenylbutazon	50 + 5 jed.2.Tag	15	11,41	0,346
32	12	0	0	15	10,12	0,323
	12	Oxyphenbutaz.	50 + 5 jed.2.Tag	15	10,95	0,311
					Mittlere Epithel- höhen	
30	12	0	0	15	8,0	0,44
	12	Phenylbutazon	50 + 5 jed.2.Tag	15	11,3	0,71
32	12	0	0	15	8,0	0,44
	12	Oxyphenbutaz.	50 + 5 jed.2.Tag	15	10,2	0,63

Tab. 33: Mittlere Kerngrößen und Epithelhöhen bei Ratten unter einer oralen Applikation von täglich 50 Milligramm Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon und zweitägiger Steigerung der Dosen um fünf Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht (Eger u.M. 1965).

signifikante Abnahme der Kerngrößen um sieben und der Epithelhöhen um 18 Prozent festgestellt (Eger u.M. 1965). Nach einer 15-tägigen oralen Applikation von täglich 50 Milligramm Oxyphenbutazon (Exp.-Nr. 32) und fünf Milligramm Trijodthyronin pro Kilogramm Körpergewicht und zweitägiger Erhöhung um fünf Milligramm Oxyphenbutazon und 0,5 Milligramm Trijodthyronin ergab sich eine nicht signifikante Senkung der mittleren Kerngrößen um fünf Prozent und eine gut signifikante Erniedrigung der durchschnittlichen Epithelhöhen um 25 Prozent (Eger u.M. 1965).

C. Intrathyreoidaler Jodgehalt.

Bei Meerschweinchen wurde unter einer Applikation von Phenylbutazon eine Verminderung des intrathyreoidalen Jodgehaltes beobachtet. So kam es bei zehn männlichen Meerschweinchen (Exp.-Nr. 18) mit einem Durchschnittsgewicht von 440 Gramm unter einer Applikation von täglich fünf Milligramm Phenylbutazon nach zehn Tagen zu einer Verminderung des mittleren Gesamtjodes in der Schilddrüse um etwa 20 Prozent, pro 100 Milligramm Schilddrüse war der Jodgehalt sogar um etwa 45 Prozent erniedrigt (Fazio u. M. 1955, Tab. 35). Das nicht thyroxinegebundene Jod war bei diesen Tieren im Mittel um etwa 17 Prozent vermindert, pro 100 Milligramm Schilddrüse bestand eine mittlere Abnahme um 43 Prozent. Der Anteil des nicht thyroxinegebundenen Jodes am Gesamtjodgehalt war dagegen durchschnittlich um etwa 5,7 Prozent an-

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Medikation	Tagesdosis (mg/kg KG)	Versuchsdauer (Tage)	Mittlere Kerngrößen	Mittlerer Fehler
	12	0	0	15	10,12	0,323
	12	Trijodthyronin	500 Gamma + 50 Gamma jed. 2. Tag	15	8,79	0,292
39	7	Phenylbutazon +	50 + 5 jed. 2. Tag	15	9,37	0,270
		Trijodthyronin	500 Gamma + 50 Gamma jed. 2. Tag			
40	6	Oxyphenbutazon +	50 + 5 jed. 2. Tag	15	9,57	0,327
		Trijodthyronin	500 Gamma + 50 Gamma jed. 2. Tag			
	12	0	0	15	8,0	0,44
	12	Trijodthyronin	500 Gamma + 50 Gamma jed. 2. Tag	15	5,7	0,44
39	7	Phenylbutazon +	50 + 5 jed. 2. Tag	15	6,6	0,44
		Trijodthyronin	500 Gamma + 50 Gamma jed. 2. Tag			
40	6	Oxyphenbutazon +	50 + 5 jed. 2. Tag	15	6,0	0,5
		Trijodthyronin	500 Gamma + 50 Gamma jed. 2. Tag			

Tab. 34: Mittlere kerngrößen und Epithelhöhen bei Ratten unter einer oralen Applikation von 50 Milligramm Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon und 500 Gamma Trijodthyronin und einer zweitägigen Steigerung der Dosen um 5 Milligramm bzw. 50 Gamma nach einer Versuchsdauer von 15 Tagen (Eger u.M. 1965).

gestiegen. Das thyroxingebundene Jod in der Schilddrüse fiel im Durchschnitt um etwa 28 Prozent, auf 100 Milligramm war eine mittlere Verminderung sogar um etwa 51 Prozent festzustellen. Der thyroxingebundene Anteil am Gesamtjod ging im Mittel um 14,2 Prozent zurück.

D. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen.

Bei Tieren liegen Angaben über das proteingebundene Jod im Serum unter einer Applikation von Phenylbutazon vor. Daneben gibt es Berichte von Kriterien während einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten, die unter anderem auch vom peripheren Schilddrüsenhormonspiegel beeinflusst werden. Zu ihnen gehören die Nahrungsaufnahme, die Spontaneität und das Körperwachstum der Tiere, der Oxydationsstoffwechsel und die knorpelknorpelmetamorphose.

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Tägliche Phenylbutazonosis (mg/kg KG)	Mittleres Gesamtjod der Schilddrüse (Gamma)	Mittleres Gesamtjod pro 100 g Schilddrüse (Gamma)	Mittleres nichtthyroxingebundenes Jod der Schilddrüse (Gamma)	Mittleres nichtthyroxin-gebundenes Jod pro 100 g Schilddrüse (Gamma)
18	10	0	11,0	34,4	8,37	20,90
	10	5	7,02	13,50	5,88	11,30
			Mittlerer Anteil des nichtthyroxingebundenen Jodes am Gesamtjod (%)	Mittleres thyroxingebundenes Jod der Schilddrüse (Gamma)	Mittleres thyroxingebundenes Jod pro 100 Schilddrüse (Gamma)	Mittlerer Anteil des thyroxingebundenen Jodes am Gesamtjod (%)
	10	0	76,10	2,63	7,51	23,90
	10	5	83,76	1,14	2,19	16,23

Tab. 35: Mittlerer Jodgehalt von 10 Meerschweinchen vor und nach einer 10-tägigen Applikation von fünf Milligramm Phenylbutazon pro Tag (Fazio u.M. 1955).

1. PBJ im Serum.

Bei Meerschweinchen wurde eine Erniedrigung des PBJ im Serum nach einer Applikation von Phenylbutazon beobachtet. So ging bei zehn männlichen Meerschweinchen mit einem Durchschnittsgewicht von 440 Gramm das mittlere PBJ nach einer zehntägigen Applikation von täglich fünf Milligramm Phenylbutazon von 4,3 Gammaprozent auf 3,6 Gammaprozent (ca 17 Prozent) zurück (Fazio u.M. 1955).

2. Nahrungsaufnahme, Spontaneität und Körpergewicht.

- a) Unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten wurde bei Ratten eine unterschiedliche Nahrungsaufnahme beobachtet. So konnte nach einer 76-tägigen oralen Verabreichung von täglich 300 bis 400 und mehr Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht bei Ratten (Exp.-Nr. 20) keine erhöhte Futteraufnahme festgestellt werden (Eger 1955 a). Bei einer täglichen oralen Gabe von 230 Milligramm Isopropylaminophenazon pro Kilogramm Körpergewicht zeigten Ratten (Exp.-Nr. 13) einen deutlichen Mangel an Aktivität und Freßlust (Schoetensack u.M. 1960).
- b) Bei Ratten bzw. Kaninchen wurde in einigen Fällen eine von der Dosis und Dauer der verabreichten Pyrazolonderivate abhängige Verminderung des Körpergewichtes beobachtet. So wurde das Wachstum bei Ratten (Exp.-Nr. 8) mit einem Ausgangsgewicht von etwa 50 Gramm, die zwei Wochen lang mit einem Futter gefüttert wurden, das 0,6 bzw. 0,06 bzw. 0,3 Prozent Phenazon enthielt, mit Ausnahme bei der nie-

drigsten Phenazonkonzentration um die Hälfte und mehr unterdrückt (Brownstone u.M. 1959). Bei einer oralen Applikation von täglich 230 Milligramm Isopropylaminophenazon pro Kilogramm Körpergewicht zeigten elf von 20 überlebenden Ratten (Exp.-Nr. 13) nach zwölf Monaten eine signifikante Erniedrigung des mittleren Körpergewichtes gegenüber den unbehandelten Kontrollen (Schöten sack u.M. 1960). Bei fünf Ratten (Exp.-Nr. 13) sank das Körpergewicht unter einer oralen Applikation von täglich 230 Milligramm Isopropylaminophenazon pro Kilogramm Körpergewicht bis zum letalen Ausgang nach neun Monaten ebenfalls signifikant ab. Bei einer Verabreichung von insgesamt 230 Milligramm Phenylbutazon und Isopropylaminophenazon im Verhältnis eins zu zwei wurde nach zwölf Monaten bei Ratten (Exp.-Nr. 13) ebenfalls eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes festgestellt. Bei Kaninchen (Exp.-Nr. 23) konnte nach einer Applikation von täglich fünf Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von sieben bzw. 20 Tagen und nach einer Applikation von täglich 20 Milligramm Phenylbutazon über sieben Tage keine Veränderung des Körpergewichtes gegenüber den Kontrollen festgestellt werden (Chiti u.M. 1955a). Nach einer Applikation von täglich 20 Milligramm Phenylbutazon über einen Zeitraum von 20 Tagen wurde dagegen eine Abmagerung der Kaninchen und ein struppiges Fell beobachtet. Bei Ratten (Exp.-Nr. 21) sank das durchschnittliche Körpergewicht nach einer fünf bis 22-tägigen intraperitonealen Verabreichung von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und ein- bis mehrtägiger Steigerung um zehn Milligramm von 210 auf 186 Gramm (Eger 1955 a, Tab. 36). In einem weiteren Versuch gingen zwei Ratten (Exp.-Nr. 21) nach einer oralen Applikation von durchschnittlich 111 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und einer zweitägigen Erhöhung um durchschnittlich 11 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht nach 52 Tagen unter einem Gewichtsverlust von 40 Prozent ein (Eger 1955 a). Bei weiteren drei Ratten wurde nach einer achttägigen Pause wieder eine orale Fütterung von 233 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommen. Diese Tiere gingen unter einem raschen Gewichtsverlust nach vier Tagen ein. Unter einer oralen Gabe von

Exp.- Nr.	Letaldosis am Versuchs- ende (mg/kg KG u.Tag)	Anfangs- gewicht (Gramm)	Endge- wicht (Gramm)	Versuchs- dauer (Tage)
21	171	200	175	5
	184	200	185	8
	189	210	190	11
	211	220	170	18
	205	210	175	21
	180	215	200	22
	199	200	180	22
	189	200	190	29
	195	215	195	22
	191	225	205	22

Tab. 36: Anfangs- und Endgewichte bei Ratten nach einer intraperitonealen Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und einer meist mehrtägigen Steigerung um 10 Milligramm über fünf bis 22 Tage (Eger 1955 a).

von täglich 300 bis 400 und mehr Milligramm Phenylbutazon zeigten Ratten (Exp.-Nr. 22) einen raschen Gewichtsverlust (Eger 1955 a, Tab. 37).

In einigen Fällen konnte dagegen nach einer Applikation von Pyrazolonderivaten keine Veränderung des Körpergewichtes gegenüber den Kontrollen beobachtet werden. So war der Gewichtsanstieg bei Ratten (Exp.-Nr. 5) mit einem Ausgangsgewicht von 150 bis 225 Gramm nach einer zwölf- bis 24-tägigen subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht und bei den Kontrolltieren etwa gleich groß (Krüskemper u.M. 1955). Ähnlich zeigten Ratten (Exp.-Nr. 10) mit einem Anfangsgewicht zwischen 150 und 225 Gramm, die zwölf bzw. 24 Tage lang täglich subcutan 200 Milligramm Amidopyrin pro Kilogramm Körpergewicht erhielten, kein abweichendes Verhalten ihres Körpergewichtes gegenüber den Kontrollen (Krüskemper u.M. 1955). Bei Ratten (Exp.-Nr. 13) unterschied sich das mittlere Körpergewicht nach einer zwölfmonatigen oralen Applikation von täglich 70 Milligramm Isopropylaminophenazon nicht signifikant von dem der Kontrolltiere (Schoetensack u.M. 1960). Desgleichen konnte kein signifikanter Gewichtsunterschied zu den Kontrollen bei einer oralen Applikation von 70 Milligramm Phenylbutazon oder 46 Milligramm Isopropylaminophenazon und 23 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über zwölf Monate festgestellt werden (Schoetensack u.M. 1960). Ähnlich wurde bei Ratten (Exp.-Nr. 14) mit einem Körpergewicht zwischen 150 und 225 Gramm nach einer zwölf- bzw. 24-tägigen Applikation von täglich 200 Milligramm Nor-

amidopyrimethansulfonat pro Kilogramm Körpergewicht und bei den Kontrollen ein gleicher Gewichtsanstieg festgestellt (Krüskemper u.M. 1955). Bei Ratten (Exp.-Nr. 17) verdoppelte sich das Körpergewicht sowohl bei den intramuskulär mit täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über einen Zeitraum von 20 Tagen behandelten Tieren als auch bei den Kontrolltieren (Borghi u.M. 1954). Ebenso wurde bei Ratten (Exp.-Nr. 19) mit einem Ausgangsgewicht zwischen 100 und 150 Gramm nach einer 14-tägigen oralen Applikation von täglich 75 bzw. 150 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht oder nach einer 28-tägigen oralen Applikation von täglich 150 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht oder nach einer 18-tägigen Applikation von 75 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht und einer folgenden 10-tägigen Verabreichung von 300 Milligramm eine Zunahme des Körpergewichtes in gleichem Umfang wie bei den Kontrollen beobachtet (Kleinsorg u.M. 1955).

c) Spontaneität.

Unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten wurde bei Tieren ein Nachlassen der Spontaneität beobachtet. So befanden sich Ratten (Exp.-Nr. 8) 14 Tage nach Gabe eines Futters mit 0,6 bzw. 0,3 bzw. 0,06 Prozent Phenazon in einer schlechten Verfassung (Brownstone u.M. 1959). Ähnlich zeigten Ratten (Exp.-Nr. 5, 10, 14) unter einer subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Phenazon bzw. Amidopyrin bzw. Noramidopyrimethansulfonat pro Kilogramm Körpergewicht ein mäßiges Nachlassen der allgemeinen Spontaneität (Krüskemper u.M. 1955).

3. Oxydationsstoffwechsel.

a) Basisstoffwechsel.

Der Sauerstoffverbrauch wurde durch 800 bis 1250 Milligramm Phenazon bei septisch fiebernden Tieren (Exp.-Nr. 1) um etwa 15 Prozent herabgesetzt (Henrijian 1887). Bei normalen Tieren fand sich keine Veränderung. Bei normalen Kaninchen wurde unter einer subcutanen Applikation von 20 bis 40 Milligramm Phenazon (Exp.-Nr. 2) pro 1,1 bis 1,3 Kilogramm Körpergewicht keine Veränderung der CO_2 -Ausscheidung beobachtet (Müller 1891). Nach einer Applikation von 40 bis 180 Milligramm zeigte sich jedoch eine

Exp.- Nr.	Täglich verab- reichte Phenyl- butazonmenge (mg/kg KG)	Versuchs- dauer (Tage)	Anfangs- gewicht (Gramm)	Endge- wicht (Gramm)
22	300-400	5	200	150
	300-400	6	220	215
	300-400	9	180	180
	300-400	10	170	130
	300-400	10	180	120
	300-400	14	245	165
	300-400	30	200	110
	300-400	31	200	130
	300-400	46	175	180
	300-400	46	210	140
	300-400	48	235	200
	300-400	50	215	130
	300-400	58	185	140
	300-400	70	210	150
	300-400	70	250	160
	300-400	76	210	210

Tab. 37: Anfangs- und Endgewichte bei Ratten nach einer oralen Applikation von täglich 300-400 und mehr Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht über fünf bis 76 Tage (Eger 1955 a).

Herabsetzung der CO₂-Ausscheidung. Ähnlich zeigten Ratten (Exp.-Nr. 8) nach einer 14-tägigen Fütterung mit einem Futter, das 0,6 bzw. 0,3 bzw. 0,06 Prozent Phenazon enthielt, eine Verminderung des Basisstoffwechsels gegenüber den Kontrollen (Brownstone u.M. 1959). Ebenso wurde bei Ratten (Exp.-Nr. 3) drei Stunden nach einer subcutanen Applikation von 150 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht eine Verminderung des Oxydationsstoffwechsels beobachtet (Ishida 1930). Außerdem wurde bei Ratten (Exp.-Nr. 12) eine Verminderung des Gasaustausches unter einer Applikation von Amidopyrin beobachtet (Blankleder 1966).

b) Leberstoffwechsel beim Normaltier.

Unter einer Applikation von hohen Pyrazolonderivatmengen wurde bei Ratten eine Senkung des Gewebsstoffwechsel der Leber beobachtet. So ging die durchschnittliche Leberatmung von zehn Ratten (Exp.-Nr. 5) nach einer zwlft-tägigen subcutanen Verabreichung von täglich 200 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht um etwa elf Prozent gegenüber dem Mittelwert von zehn Kontrollen zurück (Kruskemper u.M. 1955, Tab. 38). Nach einer 24-tägigen Applikation von Phenazon in der gleichen Weise betrug der Rückgang der Leberatmung bei zehn Ratten etwa 18 Prozent im Vergleich zu zehn Kontrolltieren. Bei zehn Ratten (Exp.-Nr. 14) ergab sich eine durchschnittliche

Exp.- Nr.	Tier- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg/kg KG)	Versuchs- dauer (Tage)	Leberatmung (Q ₀) 2	Mittlerer Fehler
5	10	0	0	12	7,08	0,170
	10	Phenazon	200 sc	12	6,32	0,114
5	10	0	0	24	7,22	0,148
	10	Phenazon	200 sc	24	5,92	0,221
10	10	0	0	12	7,08	0,170
	11	Amidopyrin	200 sc	12	7,21	0,219
10	10	0	0	24	7,22	0,148
	11	Amidopyrin	200 sc	24	6,97	0,320
14	10	0	0	12	7,08	0,170
	11	Noramidopyrin-200 sc methansulfonat		12	6,78	0,190
14	10	0	0	24	7,22	0,148
	9	Noramidopyrin-200 sc methansulfonat		24	6,26	0,173

Tab. 38: Mittlere Leberatmung von Ratten vor und nach einer zwölf- bzw. 24-tägigen subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm verschiedener Pyrazolonderivate pro Kilogramm Körpergewicht (Kruskemper u.M. 1955).

Senkung der Lebergewebsatmung nach einer zwölftägigen subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Noramidopyrinmethansulfonat pro Kilogramm Körpergewicht um etwa vier Prozent gegenüber zehn Kontrollen, bei einer 24-tägigen Versuchsdauer betrug die mittlere Senkung bei neun Ratten 13 Prozent gegenüber zehn Kontrolltieren (Kruskemper u.M. 1955, Tab. 38). Bei zwölf Ratten (Exp.-Nr. 19) war die durchschnittliche Verminderung der Leberatmung nach einer 14-tägigen oralen Applikation von 150 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht etwa 18 Prozent gegenüber dem Mittelwert von 19 Kontrolltieren (Kleinsorg u.M. 1955, Tab. 39). Nach 28 Tagen mit einer täglichen oralen Gabe von 150 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht betrug die Senkung bei zehn Ratten im Mittel etwa 14 Prozent. Nach einer 18-tägigen oralen Verabreichung von täglich 75 Milligramm Phenylbutazon und anschließender zehntägiger oraler Applikation von täglich 300 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht ergab sich eine durchschnittliche Senkung bei zehn Ratten um etwa 20 Prozent.

In einigen Fällen konnte während einer Applikation von Pyrazolonderivaten keine Verminderung der Leberatmung festgestellt werden. So ergab sich bei zehn Ratten (Exp.-Nr. 10) nach einer zwölftägigen subcutanen Applikation von täglich 200 Milligramm Amidopyrin pro Kilogramm Körpergewicht eine durchschnittliche Zunahme der Leberatmung um nur etwa zwei Prozent (Kruskemper u.M. 1955, Tab. 38).

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Täglich verabreichte Phenylbutazonosis (mg/kg KG)	Versuchsdauer (Tage)	Mittlere Leberatmung (Q_{O_2})	Mittlerer Fehler
19	19	0	0	4,15	0,124
	13	75	14	4,12	0,161
	12	150	14	3,41	0,117
	10	150	28	3,58	0,056
	10	75	18	3,30	0,137
		300	10		

Tab. 39: Mittlere Leberatmung von Ratten vor und nach einer verschiedenen oralen Applikation von unterschiedlichen Phenylbutazonmengen (Kleinsorg u.M. 1955).

Nach 24 Behandlungstagen in der gleichen Weise zeigte sich bei elf Ratten eine durchschnittliche Abnahme der Leberatmung um etwa drei Prozent gegenüber zehn Kontrolltieren. Ähnlich wurde bei 13 Ratten (Exp.-Nr. 19) nach einer 14-tägigen oralen Applikation von täglich 75 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht keine wesentliche Änderung der Leberatmung gegenüber 19 Kontrollen festgestellt (Kleinsorg u.M. 1955, Tab. 39).

Unter einer Applikation von Thyroxin wurde bei Ratten eine Erhöhung der Leberatmung beobachtet. Bei einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon und Thyroxin wurde ebenfalls eine Steigerung der Leberatmung festgestellt. So kam es bei zwölf Ratten (Exp.-Nr. 36) unter einer subcutanen Verabreichung von täglich 2,5 Milligramm Thyroxin pro Kilogramm Körpergewicht zu einer durchschnittlichen Erhöhung der Leberatmung um etwa 27 Prozent gegenüber dem Mittelwert von 19 Kontrollen (Kleinsorg u.M. 1955, Tab. 40). Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von täglich 150 Milligramm Phenylbutazon oral und 2,5 Milligramm Thyroxin subcutan pro Kilogramm Körpergewicht zeigte sich bei neun Ratten eine Steigerung im Mittel um etwa 13 Prozent gegenüber den Kontrollen.

c) Leberstoffwechsel beim hypophysektomierten Tier.

Bei hypophysektomierten Ratten konnte durch eine mehrtägige Applikation hoher Phenylbutazonmengen keine wesentliche Veränderung der Leberatmung erreicht werden. So wurde die durchschnittliche Gewebsatmung der Leber nach einer zehntägigen Schlundsondenfütterung mit täglich 150 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht bei zehn hypophysektomierten Ratten (Exp.-Nr. 19) um etwa zwei Prozent gegenüber dem Mittelwert von neun unbehandelten Kontrolltieren erhöht (Kleinsorg u.M. 1955, Tab. 41).

Exp.- Nr.	Tier- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg/kg KG)	Versuchs- dauer (Tage)	Mittlere Leberatmung (Q-02)	Mittlerer Fehler
36	19	0	0	0	4,15	0,124
	12	Thyroxin	2,5 sc	10	5,29	0,213
	9	Phenylbutazon + Thyroxin	150 po 2,5 sc	10	5,09	0,252

Tab. 40: Mittlere Leberatmung bei Ratten während einer Applikation von Thyroxin und einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon und Thyroxin (Kleinsorg u.M. 1955).

d) Leberatmung in vitro.

Am isolierten Lebergewebe konnte unter einer Zusetzung von Pyrazolonderivaten keine Hemmung der Atmung beobachtet werden. So wurde bei einer in vitro Zufuhr von Phenazon bzw. Noramidopyrimethansulfonat in Konzentrationen von 10^{-2} bis 10^{-5} m keine erkennbar hemmende Wirkung auf den Zellatmungsprozeß der Leber festgestellt (Krüskemper u.M. 1955). Ähnlich kam es unter einer in vitro Zugabe von Phenylbutazon in Konzentrationen zwischen 10^{-1} und 10^{-5} m zu keiner Verminderung der Lebergewebsatmung (Kleinsorg u.M. 1955).

4. Kaulquappenmetamorphose.

Die Schnelligkeit der Kaulquappenmetamorphose wird von der Höhe des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels der Kaulquappen beeinflusst (Gasche 1946, Gasche u.M. 1946, Wilhelmi 1957 b). Als meßbare Kriterien der Kaulquappenumwandlung können der Beginn der Lungenatmung, das Körpergewicht und die Körperlänge dienen (Wilhelmi 1957 b). Die untersuchten Pyrazolonderivate wurden dem Wasser zugefügt, in dem die Kaulquappen gehalten wurden und die Lösung täglich erneuert.

a) Applikation von Pyrazolonderivaten.

Unter der Einwirkung von Pyrazolonderivaten wurde in manchen Fällen eine Hemmung einzelner Kriterien der Kaulquappenmetamorphose beobachtet. Dabei war die Verzögerung der Umwandlung der Kaulquappen von der Froschspezies, der Art des Pyrazolonderivates und von der Konzentration des Pyrazolonderivates pro Liter Lösung abhängig. So führte beim *Xenopus laevis* (Exp.-Nr. 11, 25) eine Konzentration von 100 Milligramm Amidopyrin bzw. Phenylbutazon pro Liter Wasser zu einer Verzögerung des Beginns der Lungenatmung (Wilhelmi 1957 b, Tab. 42). Dabei war das Phenylbutazon stärker wirksam als das Amidopyrin. Keine

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Täglich verabreichte Phenylbutazon-dosis (mg/kg KG)	Versuchsdauer (Tage)	Mittlere Leberberatung (Q ₀) ₂	Mittlerer Fehler
19	9	0	10	3,93	0,215
	10	150 po	10	4,01	0,160

Tab. 41: Mittlere Leberberatung von hypophysektomierten Ratten vor und nach einer oralen Applikation von täglich 150 Milligramm Phenylbutazon über einen Zeitraum von zehn Tagen (Kleinsorg u.M. 1955).

Wirkung auf den Zeitpunkt des Eintritts der Lungenatmung zeigte dagegen in den genannten Konzentrationen das Phenazon (Exp.-Nr. 6) und das Oxyphenbutazon (Exp.-Nr. 31). Bei Kaulquappen des *Rana temporaria* konnte auch beim Phenylbutazon (Exp.-Nr. 25) in einem Dauerbad mit 20 bis 800 Milligramm pro Liter Wasser keine hemmende Wirkung auf die Umwandlung der Kiemen- zur Lungenatmung beobachtet werden (Wilhelmi 1957b, Tab. 42). Bei Kaulquappen der Spezies *Xenopus laevis* wurde unter einer Phenylbutazonkonzentration (Exp.-Nr. 25) von 100 Milligramm pro Liter Wasser eine Hemmung der metamorphosebedingten Rückbildung der Körperlänge und des Körpergewichtes festgestellt (Wilhelmi 1957b, Tab. 43). Keinen Einfluß auf die letztgenannten Kriterien hatten dagegen gleiche Konzentrationen von Phenazon (Exp.-Nr. 6), Amidopyrin (Exp.-Nr. 11) und Oxyphenbutazon (Exp.-Nr. 31). Beim *Rana temporaria* zeigte die Rückbildung der Körperlänge und des Körpergewichtes auch bei Konzentrationen von 20 bis 100 Milligramm Phenylbutazon pro Liter Lösung keine Verzögerung (Wilhelmi 1957b). Eine Konzentration von 200 Milligramm Phenylbutazon pro Liter Wasser führte dagegen bei dieser Froschspezies zu einer deutlichen Hemmung der Rückbildung von Körperlänge und Körpergewicht.

b) Applikation von Pyrazolonderivaten und Thyroxin.

Bei einer gleichzeitigen Applikation von Pyrazolonderivaten und Thyroxin konnte teilweise eine Hemmung der thyroxinbedingten Beschleunigung der Kaulquappenmetamorphose beobachtet werden. So wurde beim *Rana temporaria* eine gleichzeitige Verabfolgung von 16 Gamma Thyroxin und 100 Milligramm Phenylbutazon pro Liter Wasser (Exp.-Nr. 37) eine geringfügige Abschwächung des Thyroxineffektes hinsichtlich der verfrühten Lungenatmung, der Abnahme der Körperlänge und der Intensivierung der Gewichtsabnahme festgestellt (Wilhelmi 1957b). Beim *Xenopus laevis* wurde bei einer Verabreichung von 100 Milligramm

Exp.-Nr.	Froschspezies	Medikation	Konzentration im Dauerbad (mg/L)	Zeit bis zum Eintritt der Lungenatmung bei der Hälfte der Tiere (Tage)
	Xenopus laevis	0	0	33,5
6	Xenopus laevis	Phenazon	100	32,5
11	Xenopus laevis	Amidopyrin	100	37,0
25	Xenopus laevis	Phenylbutazon	100	41,0
31	Xenopus laevis	Oxyphenbutazon	100	34,0
	Rana temporaria	0	0	19
25	Rana temporaria	Phenylbutazon	20 50 100 200 400 800	20 20 18,5 18,5 10-20 Ex 10-20 Ex

Tab. 42: Eintritt der Lungenatmung bei 50 Prozent der behandelten Kaulquappen unter einer Einwirkung verschiedener Pyrazolonderivate (Wilhelmi 1957 b).

Phenylbutazon und 16 Gamma Thyroxin pro Liter Wasser (Exp.-Nr. 37) ebenfalls eine thyroxinantagonistische Wirkung erzielt, jedoch nicht bei gleicher Verabreichung von Phenazon (Exp.-Nr. 33) und Amidopyrin (Exp.-Nr. 34) (Wilhelmi 1957 b).

E. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.

In der Literatur liegen einige Radiojodteste bei Tieren unter einer Applikation von Phenazon bzw. Phenylbutazon vor.

1. Radiojodaufnahme in die Schilddrüse.

a) Einmalige Verabreichung von Pyrazolonderivaten.

Wenige Stunden nach Gabe einer einmaligen relativ niedrigen Phenylbutazondosis wurde bei Ratten eine Erhöhung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse beobachtet. So trat bei neun Ratten (Exp.-Nr. 28) fünf Stunden nach einer intramuskulären Applikation von 20 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und vier Stunden nach Gabe einer intraperitonealen Radiojodspürdosis eine Erhöhung der durchschnittlichen Radiojodaufnahme pro Schilddrüsen-gewichtseinheit um etwa 27 Prozent gegenüber dem Durchschnittswert von 15 Kontrolltieren auf (Gaitonde u.M. 1964, Tab. 44).

Nach einer einmaligen Verabreichung einer höheren Phenylbutazonmenge wurde dagegen eine Erniedrigung der thyreo-

Exp.- Nr.	Froschspezies	Medikation	Konzentra- tion (mg/L)	Körpergewicht nach 34 Tagen (mg)	Körperlän- ge nach 34 Tagen (mm)
	<i>Xenopus lae- vis</i>	0	0	380	32,8
6	<i>Xenopus lae- vis</i>	Phenazon	100	370	35,7
11	<i>Xenopus lae- vis</i>	Amidopyrin	100	350	35,7
25	<i>Xenopus lae- vis</i>	Phenylbutazon	100	400	43,9
31	<i>Xenopus lae- vis</i>	Oxyphenbutazon	50	340	33,3

Tab. 43: Mittleres Körpergewicht und mittlere Körperlänge von je 20 Kaulquappen vor und nach einer Einwirkung von verschiedenen Pyrazolon-derivaten über 34 Tage (Wilhelmi 1957b).

dalen Radiojodaufnahme festgestellt. So wurde bei sechs Ratten (Exp.-Nr. 28) fünf Stunden nach einer intramuskulären Verabreichung von 50 Milligramm Phenylbutazon und vier Stunden nach einer Radiojodgabe eine mittlere Abnahme der thyreoidalen Radiojodaufnahme um etwa 71 Prozent pro Schilddrusengewichtseinheit gegenüber dem Mittelwert von 15 Kontrollen gemessen (Gaitonde u.M. 1964, Tab. 44).

Der Grad der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung nahm bei Ratten bei einer einmaligen Applikation von Pyrazolon-derivaten mit steigender Dosis zu. So zeigte die mittlere Radiojodaufnahme in die Schilddrüse von sechs Ratten (Exp.-Nr. 9) drei Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 20 bis 160 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht und zwei Stunden nach der intraperitonealen Radiojodgabe eine Erniedrigung von etwa 16 bis 78 Prozent gegenüber dem Mittelwert von sechs Kontrollen (Pasternak u.M. 1969, Abb. 6). Ähnlich wurde 20 Stunden nach einer einmaligen subcutanen Applikation von acht bis 200 Milligramm Phenylbutazon (Exp.-Nr. 15) pro Kilogramm Körpergewicht und einer folgenden intraperitonealen Verabreichung der Radiojodspürdosis bei fünf Ratten eine Zunahme der durchschnittlichen thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung von etwa 76 bis 98 Prozent beobachtet (Scott u.M. 1953, Tab. 45).

Nach einer einmaligen Applikation von Phenylbutazon ging die Verzögerung der thyreoidalen Radiojodaufnahme bei Ratten mit zunehmender Versuchsdauer wieder zurück. So betrug die Gesamtaktivität von drei Rattenschilddrüsen (Exp.-Nr. 27) 18 Stunden nach einer intraperitonealen Applikation von 150 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht

Exp.-Nr.	hier- Zahl	Phenylbuta- zondosis (mg)	Zeit nach Applikation (Stunden)	4-Stunden Radio- jodaufnahme in die Schilddrüse (% d. appl. Dosis/10 mg)
28	15	0	5	11,24
	9	20	5	14,20
	6	50	5	3,2
	6	20 (7 Tage)	5	3,15

Tab. 44: Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme bei Ratten pro zehn Milligramm Schilddrüse vor und nach einer verschiedenen hohen und langen Phenylbutazonapplikation (Gaitonde u.M. 1964).

und zwei Stunden nach einer intraperitonealen Verabreichung der Radiojodspürdosis nur etwa 30 Prozent von drei Kontrollschilddrüsen (Hillmann 1957, Tab. 46). Dagegen war die Gesamtaktivität 64 Stunden nach einer intraperitonealen Applikation von 150 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und 48 Stunden nach einer intraperitonealen Gabe der Radiojodspürdosis auf 79 Prozent gegenüber den Kontrollschilddrüsen angestiegen.

b) Wiederholte Verabreichung von Phenylbutazon.

Nach einer mehrtägigen Applikation relativ niedriger Phenylbutazonmengen pro Tag wurde eine Erniedrigung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse beobachtet. So betrug die mittlere thyreoidale Radiojodaufnahmehemmung bei sechs Ratten (Exp.-Nr. 28) fünf Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von täglich 20 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und vier Stunden nach einer intraperitonealen Applikation der Radiojodspürdosis etwa 69 Prozent gegenüber dem Mittelwert von 15 Kontrolltieren (Gaitonde u.M. 1964, Tab. 44).

Nach einer fortlaufenden Applikation von Phenylbutazon wurde ein Rückgang der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung beobachtet. So betrug die durchschnittliche Radiojodaufnahmehemmung von fünf Ratten (Exp.-Nr. 15) nach einer zehntägigen subcutanen Applikation von täglich zwei Milligramm Phenylbutazon und einer intraperitonealen Gabe des Radiojodes mit der letzten Phenylbutazonapplikation nach 24 Stunden etwa 14 Prozent gegenüber den Kontrollen (Scott u.M. 1953, Tab. 47). Ähnlich zeigte sich bei fünf Ratten (Exp.-Nr. 15) nach einer 16-tägigen subcutanen Applikation von täglich fünf Milligramm Phenylbutazon in der gleichen Weise keine Verminderung der Radiojodspeicherung in der Schilddrüse gegenüber den Kontrollen. Bei einer einmaligen Verabreichung ähnlicher

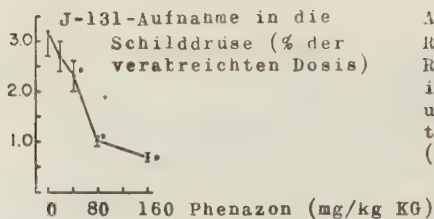


Abb. 6: Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme von je sechs Ratten drei Stunden nach der intraperitonealen Phenazongabe und zwei Stunden nach der intraperitonealen Radiojodgabe (Pasternak u.M. 1969).

Phenylbutazonmengen traten dagegen ausgeprägte Erniedrigungen der thyreoidalen Radiojodaufnahme auf.

2. Radiojodumsatz in der Schilddrüse.

Die Beurteilung der Schilddrüsenhormonsynthese kann beim Tier durch eine quantitative Bestimmung der radiojodierten Aminosäuren in der Schilddrüse erfolgen. Dazu wird die Schilddrüse hydrolysiert, die Hydrolysate im Chromatogramm getrennt und die Chromatogramme radioautographiert (Paris u.M. 1960, Inoue u.M. 1967). Die Pyrazolonderivate können dabei in vivo appliziert werden oder in vitro inkubiert werden (Morton u.M. 1944, Mayer u.M. 1956). Daneben geben aber auch die jodhaltigen Hormonfraktionen im Serum einen Aufschluß über das Ausmaß der Hormonsynthese in der Schilddrüse (Schreiner 1957).

a) Einmalige Verabreichung von Pyrazolonderivaten.

Nach einer einmaligen Applikation von Pyrazolonderivaten wurde eine mit der Dosis steigende Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese beobachtet. So wurde bei Ratten (Exp.-Nr. 7) zwei Stunden nach einer oralen Verabreichung von zehn Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht und eine Stunde nach einer intraperitonealen Applikation des Radiojodes keine Veränderung des organisch gebundenen Radiojodes in der Schilddrüse gegenüber den Kontrollen festgestellt (Brownstone u.M. 1959). Ähnlich kam es bei je sechs Ratten (Exp.-Nr. 9) drei Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 20 bzw. 40 Milligramm Phenazon pro Kilogramm Körpergewicht und zwei Stunden nach einer intraperitonealen Applikation des Radiojodes zu keiner wesentlichen Veränderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme, des organisch gebundenen Anteils am Gesamtradiojod, des Verhältnisses zwischen Monoradiojodtyrosin und Diradiojodtyrosin sowie des Anteils des radioaktiven Thyroxins am aufgenommenen Radiojod im Vergleich zu den Kontrollen (Pasternak u.M. 1969, Abb. 7). Bei einer Verabreichung von 80 bzw. 160 Milligramm Phenazon in der gleichen Weise wurde dagegen eine signifikant zunehmende

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Mittleres Körpergewicht (Gramm)	Phenylbutazon-dosis (mg)	Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme (Äd. appl. Dosis)	Mittlerer Fehler
15	5	120	0	42	1,7
	5	119	1	10	2,6
	5	120	0	42	1,7
	5	126	4	5,4	1,6
	5	120	0	42	1,7
	5	119	10	1,5	0,1
	5	201	0	44	3,2
	5	207	20	1,8	0,4
	5	188	0	21,4	0,22
	5	190	40	0,33	0,02

Tab. 45: Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme von je fünf Ratten vor und 20 Stunden nach einer subcutanen Applikation von verschiedenen hohen Phenylbutazonmengen (Scott u.M. 1953).

Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des organisch gebundenen Anteils am Gesamtradiojod, eine Erniedrigung des Verhältnisses von Monoradiojodtyrosin zu Diradiojodtyrosin sowie eine Verminderung des Anteils des radioaktiven Thyroxins am aufgenommenen Radiojod gegenüber den Kontrollen beobachtet (Abb. 7). Ähnlich konnte bei Ratten (Exp.-Nr. 27) durch eine intraperitoneale Radiojodapplikation frühestens zehn Stunden nach einer intraperitonealen Phenylbutazongabe von 80 bzw. 100 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht in den ersten Stunden nur geringe Unterschiede in der quantitativen Verteilung der radiojodierten Aminosäuren der Schilddrüsen gegenüber unbehandelten Kontrolltieren festgestellt werden (Hillmann 1957). Wurde dagegen eine Phenylbutazonmenge von 130 bzw. 150 Milligramm in der gleichen Weise verabreicht, so zeigte sich eine deutliche Verminderung von radioaktivem Thyroxin, Trijodthyronin und auch von Dijodtyrosin in der Schilddrüse im Vergleich zu den Kontrollen. Der Unterschied zu den Kontrollen war jedoch 48 Stunden nach Gabe der Radiojodspürdosis wesentlich geringer. Bei einer Verabreichung von 130 bzw. 150 Milligramm Phenylbutazon in der obigen Weise und einer teilweisen Hydrolysatation der Schilddrüsen vier bzw. acht Stunden nach der Radiojodgabe wurde eine Vermehrung von Monoradiojodtyrosin und Diradiojodtyrosin bei einer verminderten Gesamtaktivität gegenüber unbehandelten Kontrollen festgestellt. Die Rückstände zeigten ein umgekehrtes Ergebnis.

Exp.-Nr.	Tier-Zahl	Phenylbutazon-menge (mg/kg KG)	Zeit nach Applikation des Phenylbutazons (Stunden)	Zeit nach Applikation des Radiojodes (Stunden)	Gesamtaktivität der Schilddrüse (I/Minute)
27	3	0	0	2	600000
	3	150 ip	18	2	184000
	3	0	0	48	730000
	3	150 ip	64	48	576000

Tab. 46: Gesamtaktivität von drei Rattenschilddrüsen nach einer einmaligen intraperitonealen Phenylbutazonapplikation (Hillmann 1957).

b) Mehrmalige Verabreichung von Pyrazolonderivaten.

Nach einer mehrtägigen Applikation von Phenylbutazon zeigte sich bei Kaninchen eine Verzögerung des Auftretens von radiojodhaltigen Hormonen im Serum. So wurde bei Kaninchen (Exp.-Nr. 26) nach einer viertägigen intramuskulären Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht und einer intravenösen Applikation von 50 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht etwa zwei Stunden vor der Radiojodgabe in den ersten 24 Stunden keine radioaktive Thyroxinfraktion im Serum festgestellt, sondern das Radiojod war nur in der Mono- und Dijodtyrosinfraktion und als Jod nachweisbar (Harwerth u.M. 1957). Erst nach 24 bzw. 48 Stunden ließ sich Radiojod in geringer Menge innerhalb der Thyroxinfraktion feststellen. Bei den Kontrollen war dagegen bereits nach sechs Stunden radioaktives Thyroxin im Serum nachweisbar, während nach 24 Stunden keine Aktivität im Chromatogramm mehr beobachtet werden konnte.

c) Inkubation von Pyrazolonderivaten.

Bei einer Inkubation von überlebenden Kälberschilddrüsen mit Phenylbutazon und Radiojod zeigte sich eine dosisabhängige Hemmung der organischen Bindung des Radiojodes in der Schilddrüse. So kam es bei einer je vierfach angesetzten Inkubation von 150 Milligramm überlebender Kälberschilddrüse bei 35 Grad, einem Lösungsmittel mit einem pH von 7,0 bis 7,6 und einer CO₂-Atmosphäre durch einen Zusatz von 0,033 Milligramm Phenylbutazon pro Milliliter Lösungsmittel zu einer mittleren Erniedrigung der thyreoidalen Radiojodaufnahme um 66 %, der organischen Radiojodbindung um 82 %, des Radiojodtyrosins um 82 % und des BEJ-131 um 66 %, während das thyreoidale anorganische Radiojod um 26 % zunahm (Mayer u.M. 1956, Tab. 48). Bei einer Inkubation von 0,33 Milligramm Phenylbutazon pro Milliliter Lösungsmittel zeigte sich eine Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme um 88 %, der organischen Radiojodbindung um 95 %, des Radiojodtyrosins um 96 % und des BEJ-131 um 90 %, während das anorganische Radiojod eine Zunahme um 10 % aufwies.

Exp.- Nr.	Tier- Zahl	Phenylbuta- zonnmenge (mg/die)	Versuchs- dauer (Tage)	Mittlere thyreoï- dale Radiojodauf- nahme nach 24 Stunden (%d.appl. Dosis)	Mittlerer Fehler
15	5	0	10	22,2	2,2
	5	2	10	19,4	3,1
	5	0	16	23,0	1,7
	5	5	16	23,0	2,6

Tab. 47: Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme von je fünf Ratten vor und 24 Stunden nach einer mehrtägigen subcutanen Phenylbutazonapplikation (Scott u.M. 1953).

3. Jodverteilung im Körper.

a) Einmalige Verabreichung von Phenylbutazon.

Nach einer einmaligen Applikation von Phenylbutazon wurde bei Ratten eine Verminderung des Radiojodgehaltes in verschiedenen Organen beobachtet. So war der Radiojodgehalt bei Ratten (Exp.-Nr. 15) nach einer einmaligen subcutanen Verabreichung von 20 Milligramm Phenylbutazon im Plasma 46 Prozent, in den Nieren 52 Prozent, im Gastrointestinaltrakt 41 Prozent, in der Leber 50 Prozent und in der Haut 60 Prozent des Wertes der Kontrollen (Scott u.M. 1953).

Beim Kaninchen findet eine Bindung des Phenylbutazons an die Albumin- und Alpha-1-Globulinfraktion des Serums statt (Harwerth u.M. 1956). Die mit Radiojod markierten Schilddrüsenhormone wurden dagegen hauptsächlich in der Inter-Alpha-Fraktion gefunden (Horst u.M. 1953). Beim Kaninchen lag nach einer intravenösen Injektion eines Phenylbutazon-KJ-131-Gemisches im Elektropherogramm das Maximum der Radioaktivität nach 55 Stunden noch in der Albuminfraktion, während bei den Kontrollen der Gipfel der Radioaktivität in der Inter-Alpha-Fraktion beobachtet wurde (Harwerth u.M. 1956).

b) Mehrtägige Verabreichung von Phenylbutazon.

Nach einer mehrtägigen Applikation von Phenylbutazon wurde bei Ratten eine Vermehrung des Radiojodgehaltes in verschiedenen Organen beobachtet. So war der Radiojodgehalt bei Ratten (Exp.-Nr. 15) nach einer zehntägigen subcutanen Verabreichung von täglich zwei Milligramm Phenylbutazon im Plasma 140 Prozent, in den Nieren 133 Prozent, im Gastrointestinaltrakt 160 Prozent, in der Leber 129 Prozent und in der Haut 134 Prozent des Wertes der Kontrollen (Scott u.M. 1953).

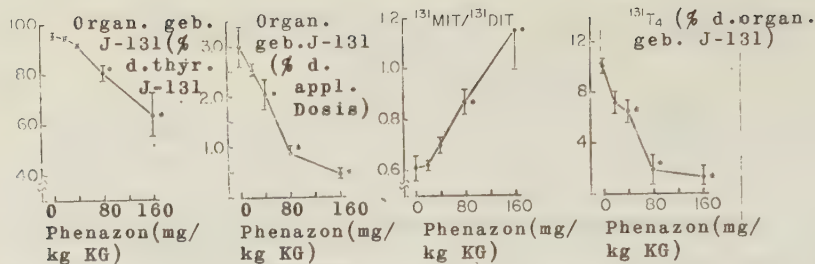


Abb. 7: Mittlerer thyreoidaler Radiojodgehalt von je 6 Ratten 3 Stunden nach einer Applikation von Phenazon und 2 Stunden nach der Radiojodgabe (Pasternak u.M. 1969).

4. Radiojodausscheidung durch die Nieren.

Nach einer einmaligen Applikation von Phenylbutazon wurde eine mit der Dosis steigende Urinausscheidung von Radiojod beobachtet. So stieg bei Ratten (Exp.-Nr. 15) die Ausscheidung von Radiojod im Harn nach einer subcutanen Applikation von einem, vier, zehn bzw. 20 Milligramm Phenylbutazon auf 167, 171, 191 und 400 Prozent des Wertes der Kontrollen (Scott u.M. 1953);

F. Hypophysenveränderungen.

1. Makroskopische Hypophysenveränderungen.

Nach einer mehrtägigen Applikation von Phenylbutazon wurde bei Ratten keine wesentliche Veränderung des Hypophysengewichtes beobachtet. So war bei fünf Ratten (Exp.-Nr. 17) nach einer 20-tägigen intramuskulären Injektion von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht eine durchschnittliche Abnahme des Hypophysengewichtes um nur zwei Prozent gegenüber dem Kontrollwert von vier Ratten festzustellen (Borghi u.M. 1954, Tab. 49).

2. Mikroskopische Hypophysenveränderungen.

Das thyreotrope Hormon wird von den mehr zentral gelegenen basophilen polygonalen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet (Kracht u.M. 1953).

Nach einer Applikation hoher Phenylbutazonmengen pro Tag über einen längeren Zeitraum wurde bei der Untersuchung von Ratten- bzw. Kaninchenhypophysen eine mit der Applikationsdauer zunehmende Aktivierung der thyreotropinproduzierenden Zellen beobachtet. So ergab die mikroskopische Auswertung der Hypophysen von Ratten (Exp.-Nr. 22) nach einer oralen Applikation von täglichen Phenylbutazonmengen zwischen 300 und 400 und mehr Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht bis zu 76 Tagen eine Degranulierung und Verminderung der Alphachromophilen Zellen, eine Vermehrung der basophilen polygo-

Exp.-Nr.	Inkubierte Phenylbutazonmenge (Mg/ml Lösungsmittel)	Inkubations-Dauer (Stunden)	Thyreoidales J-131	PBJ-131	Anorgan. J-131	Tyrosin-131	BEJ-131
			(% der inkubierten Dosis)				
24	0	2	58,4±3,0	50,0±2,8	8,1±1,8	46,9±3,1	2,9±0,3
	0,033	2	19,8±2,1	9,1±0,9	10,2±0,9	8,6±0,8	1,0±0,2
	0,33	2	12,8±1,0	2,5±0,4	9,9±0,7	2,0±0,3	0,3±0,1

Tab. 48: Mittlerer Radiojodstoffwechsel bei je vierfach angesetzten Inkubationen von 150 Milligramm überlebenden Kälberschilddrüsen bei 35 Grad, einem Lösungsmittel mit einem pH von 7,0 bis 7,6 und einer CO₂-Atmosphäre mit Radiojod und verschiedenen Phenylbutazonmengen (Mayer u.M. 1956).

nalen Beta-Zellen und eine Vergrößerung von Zellkernen und Plasma der Beta-Zellen (Eger 1955a). Dabei kam es anfangs zu einer ödematösen Auflockerung der Beta-Zellen, die von einer Granulierung und später von einer feinwabigen Formung des Protoplasmas gefolgt wurde. Darauf bildeten sich einzelne größere Vakuolen, die von einem verdichteten Protoplasmasaum begrenzt wurden. Die Vakuolen waren teilweise mit einer zart gefärbten homogenen Masse gefüllt, teilweise optisch leer. Sie flossen allmählich zusammen und nahmen mit ihrem Hohlraum den ganzen Zellleib ein. Ähnlich zeigten die Hypophysen von Kaninchen (Exp.-Nr. 16) 30 Tage nach einer intramuskulären Injektion von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht eine Vermehrung der Zellen des Vorderlappens. Die numerische Vermehrung betraf überwiegend die chromophilen basophilen und weniger deutlich die chromophoben Zellen. Die eosinophilen Zellen erschienen an Zahl ungefähr gleich denen bei den Kontrollen.

Andererseits konnte nach einer mehrwöchigen Applikation hoher Phenylbutazonmengen pro Tag keine histologischen Veränderungen der Hypophyse beobachtet werden. So waren bei Ratten (Exp.-Nr. 17) nach einer 20-tägigen intramuskulären Injektion von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht keine mikroskopischen Veränderungen gegenüber den Kontrollen festzustellen (Dorghi u.M. 1954).

G. Diskussion.

In diesem Abschnitt sollen die Beobachtungen besprochen werden, die während einer Applikation von Pyrazolonderivaten bei Tieren gemacht wurden.

1. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.

- a) Schilddrusengewicht nach einer kurzfristigen Phenylbutazonapplikation.

Die anfängliche Abnahme des Schilddrusengewichtes bei Ratten unter einer täglichen Applikation von hohen

Exp.- Nr.	Körpergewicht der Tiere (Gramm)	Phenylbuta- zonmenge (mg/kg KG)	Versuchs- dauer (Tage)	Hypophysen- gewicht (mg)
17	140	0	20	6
	84	0	20	5
	91	0	20	6
	108	0	20	6
	98	100	20	4
	104	100	20	6
	107	100	20	6
	125	100	20	6
	124	100	20	6

Tab. 49: Hypophysengewichte von Ratten vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Applikation von täglich 100 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht (Borghi u.M. 1954).

Phenylbutazonmengen wurde als Ausdruck eines Regulationsmechanismus gedeutet (Eger 1955a). Bei Ratten und Meer-schweinchen wurde unter einer Kälteeinwirkung bzw. einer Injektion einer höheren Thyreotropindosis zuerst ein kurzfristiger Anstieg des Schilddrüsengewichtes beobachtet, dem dann eine Verminderung desselben unter das Ausgangsgewicht folgte (Neumann 1963). Erst dann trat ein deutlicher Anstieg des Schilddrüsengewichtes auf. Dies läßt als Ursache dieser Schwankungen des Schilddrüsengewichtes eine vermehrte Einwirkung von Thyreotropin auf die Schilddrüse vermuten. Das anfängliche kurzfristige Ansteigen des Schilddrüsengewichtes könnte die Folge einer vermehrten Durchsaftung der Schilddrüse durch das Thyreotropin sein. Darauf könnte eine Entleerung des Kolloids der Schilddrüsenfollikel folgen, was sich einerseits unmittelbar in einem Rückgang des Schilddrüsengewichtes, andererseits über eine Erhöhung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels in einer verminderten thyreotropen Stimulation der Schilddrüse bemerkbar machen würde. Da aber diese erhöhte Hormoninkretion nur vorübergehend sein dürfte, könnte der normale Bluthormonspiegel nicht erreicht oder nicht dauerhaft aufrechterhalten werden, sodaß es zu einer erneuten übermäßigen thyreotropen Stimulation der Schilddrüse kommen müßte, die dann zu einer Vermehrung des schilddrüsenhormonproduzierenden Gewebes führen würde.

- b) Schilddrüsengewichte nach einer längerfristigen Phenylbutazonapplikation.

Bei verschiedenen Nagetieren wurde nach einer mehrtägigen Verabreichung von Phenazon, Noramidopyrimethansulfonat, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon eine signifikante Zunahme des Schilddrüsengewichtes beobachtet. Gleichzeitig

zeigte sich in einigen Fällen eine Verminderung der Lebergewebsatmung. Dies ist ein Hinweis auf eine Verminderung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels als Ursache für die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse. Daß unter einer mehrtägigen Applikation äquivalenter Amidopyrimingen bei Ratten keine signifikante Erhöhung des Schilddrüsenengewichtes beobachtet werden konnte, beweist dagegen nicht eine Unwirksamkeit des Amidopyrimins unter den gewählten Versuchsbedingungen. Die Schilddrüse könnte sich zum Beobachtungszeitpunkt analog zu den Beobachtungen beim Phenylbutazon in oder am Ende der Phase der anfänglichen Verminderung des Schilddrüsengewichtes befunden haben. Es ist denkbar, daß bei einer leichteren antithyreoidalen Wirkung des Amidopyrimins infolge einer erst allmählich einsetzenden und weniger starken thyreotropen Stimulation der Schilddrüse der Beginn des Schilddrüsenwachstums gegenüber dem Phenylbutazon verzögert ist. Zum anderen würden die Schilddrüsenhormonreserven länger zur Aufrechterhaltung eines normalen Bluthormonspiegels ausreichen. Aus diesen Gründen spricht die gleichzeitig beobachtete Aufrechterhaltung der Leberatmung nicht gegen eine antithyreoidale Wirkung des Amidopyrimins. Ähnlich könnte die Beobachtung zu interpretieren sein, daß bei Ratten in einem Falle eine Erhöhung der Schilddrüsengewichte auftrat, während bei einem anderen Versuch durch analoge Applikationsdosen keine signifikante Abweichung der Schilddrüsengewichte von den Kontrollen festzustellen war. Außerdem konnten hier neben verschiedenen exogenen Versuchsbedingungen auch eine unterschiedliche Ansprechbarkeit von verschiedenen Rattenchargen auf Pyrazolonderivate eine Rolle spielen. Da nach einer einjährigen Applikation von hohen Isopropylaminophenazommengen bei Ratten keine Veränderungen der Schilddrüsen gegenüber Normaltieren festgestellt werden konnten, ist anzunehmen, daß das Isopropylaminophenazon unter diesen Bedingungen keine wesentliche strumigene Wirkung besitzt.

- c) Schilddrüsengewichte unter einer Applikation von Phenylbutazon und Schilddrüsenhormonen.

Die exogene Zufuhr von Schilddrüsenhormonen führt über eine Hemmung der Produktion und Ausschüttung von Thyreotropin in der Hypophyse zu einer Verkleinerung der Schilddrüse. Die Unterdrückung der strumigenen Wirkung von

Phenylbutazon und Oxyphenbutazon bei Ratten durch eine gleichzeitige Gabe von Schilddrüsenhormonen läßt den Schluß zu, daß der periphere Schilddrüsenhormonspiegel durch die Applikation von Pyrazolonderivaten vermindert wurde und durch die exogene Zufuhr der Schilddrüsenhormone auf ein normales oder sogar erhöhtes Niveau gebracht werden kann. Da dieser Mangel an peripheren Schilddrüsenhormonen durch eine exogene Zufuhr kompensiert werden kann, erscheint ein peripherer Antagonismus zwischen den Schilddrüsenhormonen und den Pyrazolonderivaten unwahrscheinlich.

- d) Schilddrüsen Gewichte nach einer Applikation von Phenylbutazon und Propylthiourazil.

Propylthiourazil führt über eine Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese zu einem Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels und damit zu einer thyreotropen Stimulation der Schilddrüse (Überdisse 1967 b).

Interessant ist, daß diese antithyreoidale Wirkung des Propylthiourazils durch eine gleichzeitige Gabe von Phenylbutazon in einer Dosis, die sich allein verabreicht als unwirksam erwies, erhöht werden kann. Daraus kann aber nicht geschlossen werden, daß das Propylthiourazil und das Phenylbutazon einen gleichen Wirkungsmechanismus besitzen.

- e) Schilddrüsen Gewichte nach einer Applikation von Phenylbutazon bei hypophysektomierten Ratten.

Das Ausbleiben einer ausgeprägten Strumabildung bei hypophysektomierten Ratten unter einer Applikation von Phenylbutazon zeigt, daß die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse als wesentliche Ursache einer Schilddrüsenvergrößerung während einer Verabreichung von Phenylbutazon und wahrscheinlich auch von anderen Pyrazolonderivaten anzusehen ist.

2. Mikroskopische Schilddrüsenveränderungen.

- a) Beschreibungen histologischer Schilddrüsenpräparate.

Bei einer Applikation niedriger Phenylbutazondosen über mehrere Tage wurde histologisch zuerst eine Erniedrigung des Follikel epithels und weite Follikel, später dazu eine Hyperämie und ein Mangel an Kolloid beobachtet.

Die Follikelform und die Follikelzellhöhe sind ein Maß

für die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse und nicht für die Hormonproduktion der Schilddrüsenzellen (Bansi 1955). Eine Kolloidverminderung spricht dagegen für ein Mißverhältnis zwischen Hormonproduktion und Hormonverbrauch. Die vorigen mikroskopischen Schilddrüsenverhältnisse könnten daher für eine Hemmung der thyreotropen Stimulation sprechen bei einer gleichzeitigen schwachen Hemmung der Schilddrüsenfunktion. Eine Hemmung der Hypophyse ist aber nach den früheren Versuchsergebnissen unwahrscheinlich. Interessant ist, daß sowohl die Schilddrüsenhormone (Harvey u.M. 1969) als auch das Amidopyrin und das Phenylbutazon (Wunderly 1956) und auch das Oxyphenbutazon (Wunderly 1960) im Serum teilweise an Albumin gebunden sind. Dabei könnte es zu einer Verdrängung von Schilddrüsenhormonen durch die Pyrazolonderivate kommen. Dies wurde über eine Erhöhung der freien Schilddrüsenhormone im Serum zu einer Hemmung der Hypophyse führen, bis sich der freie Schilddrüsenhormonspiegel im Serum wieder normalisiert hätte.

In den meisten Fällen wurde aber nach einer Applikation hoher Pyrazolonderivatmengen eine Stimulierung der Schilddrüsen beschrieben. Dabei wurden in den meisten Fällen gleichzeitig Strumen beobachtet. Nach einer langfristigen Verabreichung von Phenylbutazon zeigten sich sogar Zeichen einer Degeneration der Schilddrüsen. Die anfänglich erhöhte thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse könnte daher später entweder durch eine gewisse Erschöpfung der Hypophyse oder aber der Schilddrüsenzellen zu einem degenerativen Bild der Schilddrüse führen. Da bei Ratten unter einer längerfristigen Applikation von Phenylbutazon im histologischen Schilddrüsenpräparat teilweise eine Stimulierung (Exp.-Nr. 19), auf der anderen Seite aber keine wesentliche Abweichung von den Kontrollen beobachtet wurde (Exp.-Nr. 17), scheinen bei der antithyreoidalen Wirkung des Phenylbutazons neben unterschiedlichen exogenen Versuchsbedingungen auch verschiedene Rattenstämme eine Rolle zu spielen. Ähnlich konnte unter einer langfristigen Applikation von hohen Isopropylaminophenazommengen keine histologischen Veränderungen der Schilddrüse gegenüber den Kontrollen festgestellt werden, sodaß das Isopropylaminophenazon unter den gegebenen Bedingungen ebenfalls keine antithyreoidale

Wirkung besitzt. Auch unter einer gleichzeitigen langfristigen Applikation von hohen Isopropylaminophenazon- und Phenylbutazondosen wurden keine mikroskopischen Veränderungen der Schilddrüse gegenüber den Kontrollen beobachtet (Exp.-Nr. 13), obgleich in anderen Versuchsreihen (Exp.-Nr. 29, 30) bereits niedrigere Phenylbutazonmengen eine Stimulierung hervorriefen und es bei einer gleichzeitigen Applikation von Isopropylamniophenazon und Phenylbutazon zu einer gegenseitigen verzögerten Ausscheidung der Pyrazolonderivate aus dem Serum kommt. (Richarz u.M. 1960).

b) Statistische Auswertung histologischer Schilddrüsenpräparate.

Die signifikante Erhöhung der Kerngrößen bereits 24 Stunden nach Beginn einer Verabreichung von hohen Phenylbutazonmengen zeigt, daß die antithyreoidale Wirkung hier sehr schnell zu einer thyreotropen Stimulierung der Schilddrüsen geführt hat. Aus dem leichten Rückgang der Kerngrößen und Epithelhöhen in den folgenden Tagen kann geschlossen werden, daß die thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse dann wieder etwas zurückgeht, wahrscheinlich infolge einer Ausschüttung der Kolloidreserven. Bei einer weitgehenden Erschöpfung der Kolloidreserven käme es dann über eine abermalige thyreotrope Stimulation der Schilddrüse zu einer starken Erhöhung der Follikelzellen und einer Vergrößerung ihrer Kerne. Dabei hat das Phenylbutazon unter sonst gleichen Versuchsbedingungen einen offenbar stärkeren antithyreoidalen Effekt als das Oxyphenbutazon.

Da eine Erhöhung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels im Serum zu einer Hemmung der thyreotropen Stimulation führt, kam es erwartungsgemäß unter der Gabe von Schilddrüsenhormonen zu einer Verminderung von Follikelepithelhöhe und Follikelepithelkerngröße. Auch bei einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon und Trijodthyronin blieb nicht nur die Stimulierung der Schilddrüsenzellen aus, sondern es kam zu einer verminderten thyreotropen Stimulation der Schilddrüse. Daraus kann geschlossen werden, daß zwischen den genannten Pyrazolonderivaten und dem Trijodthyronin kein direkter Antagonismus besteht. Zum anderen scheint

die Wirkung der Pyrazolonderivate an die übermäßige Stimulierung der Schilddrüse durch das Thyreotropin gebunden zu sein.

3. Intrathyreoidaler Jodgehalt.

Bei Meerschweinchen kam es unter einer Applikation von niedrigen Phenylbutazonmengen zu einer Verminderung sowohl des Gesamtjodes als auch des thyroxingebundenen und des nicht thyroxingebundenen Jodes in der Schilddrüse. Daß es sich dabei wahrscheinlicher um eine Hemmung der Thyroxinbildung als um eine Hemmung der Jodaufnahme in die Schilddrüse handelt, zeigt der Anstieg des nicht thyroxingebundenen Jodanteils und der Abfall des thyroxingebundenen Jodanteils am Gesamtjod.

4. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen.

a) PBJ im Serum.

Da bei Meerschweinchen unter einer mehrtägigen Applikation von niedrigen Phenylbutazonmengen sowohl eine Erniedrigung des mittleren PBJ als auch Strumabildungen beobachtet wurden, kann die Ursache der Schilddrüsenvergrößerungen in einer vermehrten thyreotropen Stimulation infolge des Absinkens der freien Schilddrüsenhormone im Serum gesucht werden.

b) Nahrungsaufnahme, Spontanität und Körpergewicht.

Das Ausbleiben einer erhöhten Nahrungsaufnahme während einer längerfristigen Applikation von hohen Phenylbutazonmengen bei Ratten dürfte ebenfalls ein Hinweis darauf sein, daß die gleichzeitig beobachtete histologische Stimulierung der Schilddrüsen nicht Ausdruck einer Überfunktion waren. Die bei einer langfristigen Applikation von Isopropylaminophenazon aufgetretene Verminderung der Aktivität und Freßlust von Ratten wurde Mangels histologischer Veränderungen der Schilddrüsen auf eine zentraldämpfende Wirkung des Isopropylaminophenazons zurückgeführt (Schoetensack u.M. 1960).

Bei einer Applikation niederer Pyrazolonderivatmengen konnte bei Nagetieren keine wesentliche Veränderung des Körpergewichtes der Versuchstiere gegenüber den Kontrollen festgestellt werden. Dagegen verursachten hohe Pyrazolonderivatdosen einen allgemein toxischen Effekt, der zu einer Verminderung des Körpergewichtes führte. Dabei zeigte

das Phenylbutazon eine stärkere toxische Wirkung als das Phenazon, das Amidopyrin oder das Noramidopyrinmethansulfonat (Krüskemper u.M. 1955). Da der toxische Effekt des Phenazons besonders bei jüngeren Ratten (Exp.-Nr. 8) beobachtet wurde, bei erwachsenen Tieren (Exp.-Nr. 5) aber nicht so in Erscheinung trat, ist anzunehmen, daß die toxische Wirkung mit zunehmendem Alter der Tiere abnimmt. Dies mag neben anderen Gründen auch eine Ursache dafür sein, daß in manchen Fällen unter einer Applikation von hohen Pyrazolonderivatmengen keine Abweichung des Körpergewichtes von den Kontrollen festgestellt werden konnte. Zum anderen könnte bei diesen Fällen die anti-thyreoidale Wirkung der verabreichten Pyrazolonderivate durch die verstärkte thyreotrope Stimulation ausgeglichen worden sein.

Das Nachlassen der Spontaneität von Ratten unter einer Applikation von Phenazon wurde auf die toxische Wirkung der Substanz zurückgeführt, da weder makroskopische noch mikroskopische Schilddrüsenveränderungen beobachtet werden konnten (Brownstone u.M. 1959). Ähnlich könnte das mäßige Nachlassen der Spontaneität bei Ratten unter einer Applikation von Phenazon (Exp.-Nr. 5), Amidopyrin (Exp.-Nr. 10) und Noramidopyrinmethansulfonat (Exp.-Nr. 14) zu erklären sein. Daneben könnte es sich aber beim Phenazon und Noramidopyrinmethansulfonat um die Auswirkung einer Schilddrüsenhemmung handeln, da bei diesen beiden Pyrazolonderivaten gleichzeitig Strumabildungen und eine Verminderung der Lebergewebsatmung beobachtet wurde.

c) Oxydationsstoffwechsel.

Interessant ist, daß unter einer Applikation von Phenazon der Sauerstoffverbrauch nur bei septisch fiebernden Tieren herabgesetzt wurde, während sich beim Normaltier keine Veränderung fand. Hier könnte es sich um eine durch die Sepsis "angespannte" Schilddrüsenfunktion handeln, die bei einer Hemmung ihrer Funktion nicht mehr durch eine zusätzliche thyreotrope Stimulation ausgeglichen werden kann. Zum anderen könnte hier (Henrijian 1887) und in anderen Fällen (Ishida 1930) die antipyretische Wirkung der Pyrazolonderivate eine Rolle spielen. Darüber hinaus ist auch der allgemein toxische Effekt der Pyrazolonderi-

vate bei der Beurteilung einer Senkung des Basalstoffwechsels unter einer Applikation dieser Substanzen zu berücksichtigen (Brownstone u.M. 1959).

Die Leberatmung ist unter anderem auch vom peripheren Schilddrüsenhormonspiegel abhängig. Daher weist die Senkung der Leberatmung bei Ratten unter einer Applikation von Phenazon, Noramidopyrimethansulfonat und Phenylbutazon auf eine Verminderung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels unter das normale Niveau hin. Dabei trat auch eine gewisse Dosisabhängigkeit der Senkung zutage. So konnte bei Ratten (Exp.-Nr. 19) unter einer Applikation von 75 Milligramm Phenylbutazon ein ausreichender Schilddrüsenhormonspiegel im Serum offenbar noch durch eine Vermehrung des hormonproduzierenden Gewebes (Strumabildung) aufrechterhalten werden. Bei einer Verabreichung von 150 Milligramm konnte dagegen die Hemmung der Schilddrüse nicht mehr durch eine thyreotrope Stimulation ausgeglichen werden. Das Ausbleiben einer Senkung der Leberatmung unter einer Applikation von hohen Amidopyrimindosen bei Ratten (Exp.-Nr. 10) spricht ebenfalls nicht gegen eine antithyreoidale Wirkung des Amidopyrimins, da der periphere Schilddrüsenhormonspiegel durch eine funktionelle Stimulierung der Schilddrüsen hätte aufrechterhalten werden können.

Bei einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon und Thyroxin kam es bei Ratten zu einer Steigerung der Leberatmung, diese war aber etwas weniger ausgeprägt als bei der alleinigen Applikation des Thyroxins. Da ein direkter Antagonismus zwischen dem Phenylbutazon und dem Thyroxin unwahrscheinlich erscheint, könnte dies ein Hinweis auf eine Senkung des endogenen Schilddrüsenhormonspiegels im Serum durch das Phenylbutazon sein.

Da zur Aufrechterhaltung eines normalen Schilddrüsenhormonspiegels im Serum eine gewisse thyreotrope Stimulation notwendig ist, besteht bei hypophysenlosen Ratten nur eine Basisproduktion an Schilddrüsenhormonen. Diese wird offenbar unter den gegebenen Versuchsbedingungen durch eine Applikation von hohen Phenylbutazonmengen nicht mehr wesentlich erniedrigt.

Das Ausbleiben einer Hemmung der Leberatmung unter einem *in vitro* Zusatz von Phenazon, Noramidopyrimethansulfonat oder Phenylbutazon zeigt, daß diese Pyrazolonderivate

unter den gegebenen Versuchsbedingungen keinen direkten Einfluß auf die Leberatmung hatten.

d) Kaulquappenmetamorphose.

Bei Kaulquappen konnte eine Hemmung der Metamorphose unter einer Applikation von Amidopyrin und Phenylbutazon festgestellt werden. Dabei traten jedoch deutliche Abhängigkeiten von der Froschspezies und der Höhe der applizierten Pyrazolonderivate zutage. Keine Verzögerung der Metamorphose wurde dagegen unter der Applikation von Phenazon und Oxyphenbutazon beobachtet. Außerdem wurde bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Phenylbutazon und Thyroxin eine Hemmung der Thyroxinwirkung festgestellt. Es wäre daher denkbar, daß die genannten Pyrazolonderivate außer ihrer Wirkung auf die Schilddrüsenhormonsynthese auch einen direkten Einfluß auf die bei der Metamorphose beteiligten Gewebe haben. Bei der Prüfung der Wirkung der erwähnten Pyrazolonderivate auf proliferative Prozesse wie die Regeneration und die Zellteilung konnte am Axolotl, an Planarien und anderen Tierarten (Wilhelmi 1954), am Seeigel und am Froschei (Wilhelmi 1957a) keine nennenswerte Hemmwirkung festgestellt werden. In Bezug auf die bremsende Wirkung von Pyrazolonderivaten auf den thyroxinbedingten Sturz des Körpergewichtes ist beim Phenylbutazon auf gewisse blockierende Eigenschaften auf den Zellstoffwechsel hinzuweisen (Exer 1956, Pulver u.M. 1956).

5. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.

a) Radiojodaufnahme in die Schilddrüse.

Die bei Ratten wenige Stunden nach einer Applikation relativ niedriger Phenylbutazondosen beobachtete signifikante Erhöhung der thyreoidalen Radiojodaufnahme dürfte ein Hinweis auf eine erhöhte thyreotrope Stimulation der Schilddrüse sein. Bei einer höheren Phenylbutazondosis wurde dagegen eine signifikante Erniedrigung der thyreoidalen Radiojodaufnahme festgestellt. Hier scheint die thyreoidale Radiojodaufnahme bereits erschöpft zu sein, da einmal mit einer stärkeren Blockierung des Jodumsatzes zu rechnen ist, das heißt mit einem stärkeren Jodrückstau, zum anderen findet wahrscheinlich auch eine stärkere thyreotrope Stimulation statt, die rascher zu einer Sättigung der Aufnahmekapazität für Jod führt. Die

Aufnahmehemmung für Radiojod war umso stärker, je größer die verabreichten Pyrazolonderivatdosen waren. Beim Phenylbutazon konnte dabei zumindest vorübergehend eine praktisch vollständige Blockierung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse erreicht werden (Scott u.M. 1953). Dies zeigt, daß die Blockierung der Hormonsynthese durch die thyreotrope Stimulierung in diesen Fällen nicht überwunden werden konnte. Bei genügend langer Beobachtungszeit wurde auch bei einer einmaligen Applikation von Phenylbutazon eine zunehmende Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme erreicht, was einerseits auf eine Senkung des Phenylbutazonspiegels im Serum, andererseits auf die thyreotrope Stimulation zurückzuführen sein dürfte. Nach einer längeren Verabreichung von Phenylbutazon wurde anfangs ebenfalls eine verminderte Radiojodaufnahme in die Schilddrüse festgestellt. Bei einer Applikation einer relativ niedrigen Phenylbutazonmenge kam es später trotz Fortführung der Behandlung zu einer Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme. Dies zeigt, daß die Synthesehemmung in diesen Fällen offenbar überwunden werden konnte. Ursache dafür dürfte die anhaltende thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse sein. Daneben ist aber auch denkbar, daß die Blockierung bei Verabreichung einer hohen Dosis nicht ausgeglichen werden kann und es dann zu einer Hypothyreose der Tiere kommt.

b) Radiojodumsatz in der Schilddrüse.

Bei Ratten wurden unter einer Applikation von hohen Pyrazolonderivatdosen Veränderungen des intrathyreoidalen Radiojodstoffwechsels beobachtet, die für eine Hemmung der organischen Bindung des Radiojodes in der Schilddrüse sprechen (Brownstone u.M. 1959, Pasternak u.M. 1969). Analoge Beobachtungen wurden auch unter einer Verabreichung von Propylthiourazil bzw. großen Jodmengen gemacht (Slingerland u.M. 1959, Nagataki u.M. 1964). Da bei Ratten unter einer einmaligen Verabreichung von niedrigen Pyrazolonderivatmengen trotz teilweise beobachteter signifikanter Senkung der thyreoidalen Radiojodaufnahme (Exp.-Nr. 9) keine signifikante Hemmung der Schilddrüsensynthese festgestellt werden konnte, dürfte es in diesen Fällen offenbar zu einer Überwindung der Blockierung der Hormonsynthese durch die thyreotrope Stimulierung gekommen sein. Von anderer

Seite wurde auch eine unterschiedliche Spaltbarkeit der Peptidbindungen des Thyreoglobulinmoleküls unter einer Applikation von Phenylbutazon diskutiert (Hillmann 1957).

Bei Kaninchen zeigte sich nach einer mehrtägigen Applikation von hohen Phenylbutazonmengen ebenfalls eine verzögerte intrathyreoidale Hormonsynthese, das heißt, daß nach dieser Zeit auch durch eine vermehrte thyreotrope Stimulierung die Schilddrüsenhormonproduktion nicht normalisiert werden konnte.

Da auch unter einer Inkubation von überlebendem Schilddrusengewebe mit Phenylbutazon eine Hemmung der organischen Bindung des Radiojodes erreicht werden konnte, ist anzunehmen, daß diese nicht durch eine Hemmung der Hypophysentätigkeit zustande gekommen ist (Mayer u.M. 1956).

c) Radiojodverteilung im Körper.

Da bei Ratten kurz nach einer einmaligen Applikation von Phenylbutazon eine Verminderung des Radiojodgehaltes in verschiedenen Organen beobachtet wurde, nahm man an, daß die gleichzeitig festgestellte Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme durch eine Bindung des Jodes an das Phenylbutazon zustande kommt (Scott u.M. 1953). Andererseits wurde die nach einer mehrtägigen Applikation von Phenylbutazon aufgetretene Erhöhung des Radiojodgehaltes in verschiedenen Organen als reaktive Erhöhung des Jodidpools zur Aufrechterhaltung eines normalen Bluthormonspiegels gedeutet. Für diese Theorie schien auch zu sprechen, daß im aufsteigenden Wasserchromatogramm das Radiojod mit dem Phenylbutazon wanderte (Scott u.M. 1953). In einem ähnlichen Versuch wurde ein Phenylbutazon-KJ-Gemisch zwischen der reinen KJ- und der Phenylbutazon-Fraktion beobachtet (Harwerth u.M. 1956). Bei einer Chromatographie mit Methanol als Lösungsmittel trat dagegen eine Auftrennung des Gemisches in KJ und Phenylbutazon auf. Dies zeigt, daß die Bindung von Jod und Phenylbutazon vom Lösungsmittel abhängig ist und nicht mit den Verhältnissen im Serum verglichen werden kann.

d) Radiojodausscheidung durch die Nieren.

Die bei Ratten nach einer einmaligen Applikation von Phenylbutazon beobachtete Erhöhung der renalen Radiojodausscheidung scheint mit der gleichzeitig angenommenen

Bindung zwischen Radiojod und Phenylbutazon im Widerspruch zu stehen. Einerseits wurde das Radiojod durch diese Bindung vermindert für eine Aufnahme in die Schilddrüse zur Verfügung stehen, andererseits käme es zu einer vermehrten renalen Radiojodausscheidung. Da beim Phenylbutazon eine Wirkung auf die Jodidexkretion der Niere unbekannt ist (v. Rechenberg 1961), könnte es eher umgekehrt durch eine Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme zu einer vermehrten Ausscheidung von Radiojod durch die Nieren gekommen sein.

6. Hypophysenveränderungen.

a) Makroskopische Hypophysenveränderungen.

Da bei Ratten (Exp.-Nr. 17) nach einer mehrtägigen Applikation von hohen Phenylbutazonmengen weder makroskopische noch mikroskopische Hypophysenveränderungen beobachtet werden konnten, andererseits bei Kaninchen (Exp.-Nr. 16) unter der gleichen Dosis Veränderungen auftraten, ist anzunehmen, daß hier wie überhaupt bei der antithyreoidalen Wirkung der Pyrazolonderivate Speziesunterschiede eine Rolle spielen.

b) Mikroskopische Hypophysenveränderungen.

Da bei Ratten (Exp.-Nr. 22), bei denen unter einer Applikation von hohen Phenylbutazondosen Schilddrüsenvergrößerungen auftraten, auch eine Aktivierung und Vermehrung der das Thyreotropin produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens auftraten, kann angenommen werden, daß die Ursache der Strumabildungen eine erhöhte Produktion und Ausschüttung von Thyreotropin war. Da sich eine Zunahme der Aktivierungszeichen bei den thyreotropinproduzierenden Zellen der Hypophyse mit steigender Phenylbutazondosis ergab, ist offenbar die antithyreoidale Wirkung von der Höhe der Phenylbutazondosis abhängig. Phenylbutazondosis und Applikationsdauer könnten auch bei den Fällen (Exp.-Nr. 17) eine Rolle gespielt haben, bei denen keine mikroskopischen Veränderungen der Schilddrüsen und Hypophysen festgestellt werden konnten. Zum anderen könnte dies auch auf eine unterschiedliche Ansprechbarkeit von verschiedenen Rattenchargen zurückzuführen sein.

7. Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten im Tierexperiment.

Im Tierversuch wurde eine antithyreoidale Wirkung unter einer Applikation von Phenazon, Amidopyrin, Noramidopyrimethansulfonat, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon beobachtet. Kein antithyreoidaler Effekt konnte dagegen während einer Verabreichung von Isopropylaminophenazon festgestellt werden. Dabei lagen die täglich verabreichten Pyrazolonderivatmengen im Tierexperiment um das 2,5- bis 47-fache über den normalen therapeutischen Dosen beim Menschen. In einigen Fällen wurde eine Hemmung der organischen Bindung des Jodes in der Schilddrüse nachgewiesen (Mayer u.M. 1956, Brownstone u.M. 1959, Pasternak u.M. 1969). Daneben wurde auch eine Veränderung der Ultrastruktur des Thyreoglobulinmoleküls (Hillmann 1957) bzw. eine Bindung von Jod an Pyrazolonderivate (Scott u.M. 1953, Harwerth u.M. 1956) angenommen. Außerdem ist vielleicht noch eine Verdrängung von Schilddrüsenhormonen von gewissen Bluteiweißen durch die Pyrazolonderivate zu diskutieren. Jedenfalls dürfte es durch eine Hemmung der thyreoidalen Jodverwertung zu einer peripheren Minderversorgung an Schilddrüsenhormonen kommen, was in einer PBJ-Erniedrigung sichtbar wird. Dadurch scheint es zu einer erhöhten TSH-Stimulierung der Schilddrüse zu kommen. Dies zeigt sich mikroskopisch in einer Aktivierung der basophilen Betazellen der Hypophyse und der Schilddrüsenzellen. Bei hypophysektomierten Tieren konnte daher keine ausgeprägte antithyreoidale Wirkung erzielt werden. Durch die vermehrte thyreotrope Stimulation dürfte es zu der beobachteten kurzfristigen Erhöhung der Jodaufnahme in die Schilddrüse kommen. Bei einem Anhalten des intrathyreoidalen Jodverwertungsblockes scheint es aber bald gewissermaßen über einen Jodrückstau zu einer verminderten Aufnahmekapazität für Jod zu kommen. Dies wiederum zeigt sich in einer erhöhten Jodausscheidung durch die Nieren. Durch die erhöhte thyreotrope Stimulation könnte es anfangs auch über eine Mobilisierung der Hormonreserven im Kolloid zu der festgestellten Verminderung des Schilddrüsenengewichtes kommen, später dagegen trat bei anhaltender Hemmung der Hormonproduktion infolge einer Vermehrung des hormonbildenden Gewebes eine Strumabildung auf. In manchen Fällen scheint dadurch ein normaler peripherer Schilddrüsenhormonspiegel aufrechterhalten werden zu können. In anderen Fällen ist auch durch eine Strumabildung kein normaler Hormon-

jodspiegel im Serum zu erzielen, wie die gleichzeitig beobachtete Verminderung des PBJ und die Hemmung des oxydativen Leberstoffwechsels zeigen. Das Körpergewicht der Tiere wird dagegen wohl oft von toxischen Eigenschaften der Pyrazolonderivate bestimmend beeinflusst.

Durch exogen zugeführte Schilddrüsenhormone konnten die Auswirkungen des antithyreoidalen Effektes der Pyrazolonderivate auf die Schilddrüse und die Hypophyse unterdrückt werden. Bestimmte Kombinationen von Phenylbutazon und Trijodthyronin erwiesen sich aber allgemein als sehr giftig (Eger u.M. 1965). Andererseits wurde eine Verstärkung des antithyreoidalen Effektes bei gleichzeitiger Gabe von Phenylbutazon und Propylthiourazil beobachtet.

Bei den Tierversuchen zeigte sich außerdem eine Abhängigkeit des antithyreoidalen Effektes von der Dosis und der Dauer, von der Art des verabreichten Pyrazolonderivates, von der verwendeten Tierspezies und auch von einzelnen Tierstämmen. Eine wesentliche Beeinflussung der antithyreoidalen Wirkung von der Applikationsart konnte dagegen nicht festgestellt werden.

IV. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypophysensystem im klinischen Experiment.

In der Literatur liegen Angaben über die Wirkung von Phenazon, Amidopyrin, Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon auf das Schilddrüsen-Hypophysensystem von Euthyreoten, Hypothyreoten bzw. Hyperthyreoten vor (Tab. 50).

A. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.

Mitteilungen über regelmäßige Halsumfangmessungen während einer Verabreichung von Phenazon, Isopropylaminophenazon, Noramidopyrimethansulfonat oder Oxyphenbutazon sind uns im klinischen Experiment nicht bekannt. Dagegen gibt es einige Angaben über die Schilddrüsengrößen bei Schilddrüsennormalen und einigen Schilddrüsenkranken unter einer Applikation von Amidopyrin und Phenylbutazon.

1. Bei Euthyreoten ohne Struma konnte durch eine tägliche Applikation therapeutischer Phenylbutazonmengen bis zu vier Wochen keine wesentliche Änderung des Schilddrüsenvolumens beobachtet werden. So lagen bei sieben weiblichen Schilddrüsennormalen (Prob.-Nr.11) mit leichten Krankheiten die Differenzen der Halsumfänge vor und nach einer 13- bis 28-tägigen oralen Verabreichung von täglich 600, 800 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon zwischen +1,0 und -0,5 Zenti-

Prob.- Nr.	Schilddrüsen- funktion vor Applikations- beginn	Medikation	Untersuchungen während der Pyra- zolonderivatappl.	Autor, Jahr der Veröffentlichung
1	Euthyreot	Phenazon	Sauerstoffverbrauch CO ₂ -Abgabe	Liepelt 1900
2	Euthyreot	Phenazon	Sauerstoffverbrauch CO ₂ -Abgabe	Riethus 1900
3	Euthyreote Struma	Phenazon	Perchlorattest	Morgans u.M. 1959
4	Euthyreote Struma	Amidopyrin	Schilddrüsengröße	Danopoulos 1965
5	Tox. Adenom	Amidopyrin	Schilddrüsengröße Klin. Zeichen	Danopoulos 1965
6	Euthyreot	Phenylbutazon	Thyreoidale Radiojod- aufnahme	Engleman 1952 Green u.M. 1953
7	Hyperthyreot	Phenylbutazon	Thyreoidale Radiojod- aufnahme	Engleman 1952 Green u.M. 1953
8	Euthyreot	Phenylbutazon	Perchlorattest	Morgans u.M. 1953
9	Hyperthyreot	Phenylbutazon	Grundumsatz, Klin. Zeichen	Pozuelo 1953
10	Hypothyreot	Phenylbutazon	Klin. Zeichen	Harwerth 1955
11	Euthyreot	Phenylbutazon	Grundumsatz, PBJ	Chiti u.M. 1955b
12	Hyperthyreot	Phenylbutazon	Grundumsatz, PBJ	Chiti u.M. 1955b
13	Euthyreot	Phenylbutazon	Thyreoidale Radio- jodaufnahme	Lövgren 1956
14	Euthyreot	Phenylbutazon	Thyreoidale Radio- jodaufnahme, renale Radiojodausscheidung, PBJ	Castenfore u.M. 1956
15	Euthyreot	Phenylbutazon	Schilddrüsengröße, PBJ, Grundumsatz, Thyreoidale Radiojod- aufnahme, Radiojodge- halt i.S.	Klein 1956
16	Euthyreote Struma	Phenylbutazon	Schilddrüsengröße, PBJ, Grundumsatz, thyreoidale Radiojod- aufnahme, Radiojodge- halt im Serum	Klein 1956
17	Euthyreot	Phenylbutazon	Blutglutation	Gros 1956
18	Euthyreot	Phenylbutazon, Phenylbutazon + TSH	Thyreoidale Radio- jodaufnahme	Linsk u.M. 1957
19	Euthyreot	Phenylbutazon	Thyreoidale Radio- jodaufnahme, PBJ-131	Hulliger u.M. 1960
20	Euthyreot	Phenylbutazon	Grundumsatz, PBJ, re- nale Radiojodausschei- dung	Battaglia u.M. 1962
21	Euthyreot	Phenylbutazon+ Vitamin A	Thyreoidale Radiojod- aufnahme	Benedek 1962
22	Euthyreot	Phenylbutazon	Thyreoidale Radio- jodaufnahme	Koutras u.M. 1964
23	Hypothyreot	Phenylbutazon+ Amidopyrin	Klin. Zeichen	Wessel 1967
24	Euthyreot	Oxyphenbutazon	Thyreoidale Radio- jodaufnahme	Koutras u.M. 1964

Tab. 50: Vorliegende Untersuchungen des Schilddrüsen-Hypophysensystems bei Euthyreoten, Hypothyreoten bzw. Hyperthyreoten während einer Applikation von Pyrazolonderivaten.

metern (Klein 1956, Tab. 51). Die Summe der Differenzen betrug 0,0 Zentimeter.

2. Bei euthyreoten Strumaträgern konnte unter einer Pyrazolonderivatapplikation teilweise keine wesentliche Veränderung des Schilddrusenvolumens, teilweise aber eine vom Alter der Struma abhängige Rückbildung beobachtet werden. So waren bei sechs euthyreoten Strumaträgerinnen (Prob.-Nr. 16) die Differenzen der Halsumfänge vor und nach einer acht- bis 27-tägigen oralen Applikation mit 600 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon zwischen +1,0 und -0,5 Zentimetern (Klein 1956, Tab. 52). Der Mittelwert der Differenzen betrug -0,183 Zentimeter. Bei Schilddrüsenadenomen (Prob.-Nr. 4), die erst kurz bestanden, konnte durch eine Behandlung mit Amidopyrin innerhalb von zehn bis 60 Tagen eine völlige Rückbildung derselben erreicht werden (Danopoulos 1965). Dagegen wurden Strumen, die länger als ein Jahr bestanden, von Amidopyrin nicht beeinflusst.

3. In einem Falle (Prob.-Nr. 5) konnte ein toxisches Schilddrüsenadenom durch eine Applikation von Amidopyrin innerhalb von 20 Tagen geheilt werden (Danopoulos 1965).

B. Mikroskopische Schilddrüsen- und Hypophysenveränderungen.

Mikroskopische Untersuchungen der Schilddrüse bzw. der Hypophyse während einer experimentellen Applikation von Pyrazolonderivaten beim Menschen liegen in der Literatur nicht vor. Interessant ist aber in diesem Zusammenhang ein Bericht über die tödliche Vergiftung eines zehnmonatigen Kindes mit Amidopyrin, bei dem der Tod 18 Stunden nach einer rektalen Applikation von insgesamt 1,345 Gramm Amidopyrin eintrat (Fazekas 1960). Die histologische Untersuchung der Schilddrüse zeigte verschiedenen große Follikel. In den größeren Follikeln befand sich Kolloid, in den kleinen sah man zumeist eine Wabenstruktur mit leerem Zentrum. Die meisten Follikelzellen hatten eine kubische Form, ihr Kern war groß und chromatinreich. Einige Follikelzellen waren auch zylindrisch. Die Epithelauskleidung der Follikel bestand zumeist aus einer Zelllage, stellenweise aus mehreren, hier und da war sogar das ganze Follikellumen vom Drüsenepithel ausgefüllt. Teilungsformen kamen oft vor. Außerdem bestand eine Hyperämie der Schilddrüse. Die histologische Untersuchung der Hypophyse ergab im Vorderlappen auffallend weite und blutreiche Kapillaren. Die basophilen Zellen hatten chromatinreiche, ein wenig vergrößerte Kerne, ihr Plasma war

Prob.- Nr.	Pat.- Alter	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Halsumfang vor Applikationsbeginn (cm)	nach
15	33	Veget. Labilität	600	13	37,0	38,0
	51	Bronchitis	600	14	40,0	39,5
	52	Angina pectoris	800	17	39,0	39,0
	56	Spondylose	800	19	40,5	40,0
	29	Polyarthrititis	1200	20	35,0	34,5
	40	Polyarthrititis	1200	21	34,5	35,0
	53	Veget. Labilität	800	28	34,0	34,0

Tab. 51: Halsumfänge bei weiblichen Schilddrüsennormalen vor und nach einer 13- bis 28-tägigen oralen Phenylbutazonapplikation mit verschiedenen therapeutischen Dosen (Klein 1956).

reichlich granuliert. Ab und zu sah man auch zweikernige basophile Zellen.

C. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen.

Unter einer experimentellen Applikation von Pyrazolonderivaten in der Klinik liegen Angaben über das PBJ, den Oxydationsstoffwechsel, klinische Schilddrüsenfunktionszeichen und das Blutglutathion vor.

1. PBJ im Serum.

- a) Bei Euthyreoten konnte nach einer täglichen Applikation von therapeutischen Phenylbutazonmengen über einen Zeitraum von ein bis sechs Wochen im Durchschnitt keine wesentliche Änderung des PBJ im Serum festgestellt werden. So zeigten die PBJ-Bestimmungen bei sieben euthyreoten leichtkranken Patientinnen (Prob.-Nr. 15) vor und nach einer 13- bis 28-tägigen Einnahme von 600 800 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon pro Tag Differenzen zwischen +2,7 und -0,4 Gammaprozent (Klein 1956, Tab. 53). Der Mittelwert der Differenzen betrug +0,82 Gammaprozent. Desgleichen waren bei sechs euthyreoten Strumaträgerinnen (Prob.-Nr. 16) die Differenzen der PBJ-Messungen vor und nach einer acht- bis 27-tägigen oralen Applikation mit täglich 600 bzw. 1200 Milligramm Phenylbutazon zwischen +0,7 und -1,1 Gammaprozent (Klein 1956, Tab. 54). Der Mittelwert der Differenzen lag bei -0,233 Gammaprozent. Ähnlich wurde bei 18 euthyreoten Patienten beiderlei Geschlechts (Prob.-Nr. 20) Differenzen bei der PBJ-Bestimmung vor und nach einer zehntägigen Phenylbutazonapplikation mit täglich intramuskulär 600 Milligramm und oral 400 Milligramm zwischen +2,9 und -2,7 beobachtet (Battaglia u.M. 1962, Tab. 55). Der Mittelwert der Differenzen betrug -0,08 Gammaprozent. Ebenso waren die

Prob.- Nr.	Pat.- Alter	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Halsumfang vor Applikationsbe- ginn (cm)	nach
16	45	Struma	600	8	39,0	39,0
	33	Struma	600	10	39,5	39,0
	58	Struma	1200	13	38,0	39,0
	28	Struma	600	20	36,5	36,5
	40	Struma	600	24	41,5	41,0
	17	Struma	600	27	40,0	39,5

Tab. 52: Halsumfänge bei euthyreoten Strumaträgerinnen vor und nach einer acht- bis 27-tägigen oralen Phenylbutazoneinnahme von verschiedenen therapeutischen Dosen (Klein 1956).

Differenzen des PBJ bei zehn euthyreoten männlichen und weiblichen Gesunden (Prob.-Nr. 11) vor und nach einer intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon über einen Zeitraum von 20 Tagen zwischen +1,0 und -2,1 Gammaprozent (Chiti u.M. 1955b, Tab. 56). Der Mittelwert der Differenzen betrug -0,21 Gammaprozent. Bei zwei euthyreoten Rheumatikern (Prob.-Nr. 14) zeigte eine wöchentliche Bestimmung des PBJ während einer vier- bis sechswöchigen Applikation von täglich 600 Milligramm Phenylbutazon keine Veränderungen gegenüber der Norm (Castenfors u.M. 1956).

b) Hyperthyreote.

Bei Hyperthyreoten konnte das PBJ im Serum durch eine dreiwöchige Applikation von therapeutischen Phenylbutazonmengen gesenkt werden. So waren bei fünf Hyperthyreoten (Prob.-Nr. 12) die Differenzen des PBJ vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Verabreichung von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon zwischen Null und -5,4 Gammaprozent (Chiti u.M. 1955b, Tab. 57). Der Mittelwert der Differenzen war -2,74 Gammaprozent.

2. Oxydationsstoffwechsel.

a) Euthyreote.

Bei Euthyreoten wurden durchschnittlich keine größeren Veränderungen des Oxydationsstoffwechsels unter einer Applikation von therapeutischen Pyrazolonderivatmengen beobachtet. So wurde bei drei Gesunden (Prob.-Nr. 1) vor bzw. zwei bis drei Stunden nach einer oralen Applikation von 2000 bis 3000 Milligramm Phenazon für den Sauerstoffverbrauch im Mittel 4,3 bzw. 4,03, 3,7 bzw. 3,6, 3,65 bzw. 3,6 und für die Kohlendioxidabgabe 3,26 bzw. 3,65, 2,9 bzw. 2,8, 2,95 bzw. 2,6 ccm pro Kilogramm und Minute ge-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ im Serum vor Applikations- beginn (%)	nach
15	33	Veget. Labilität	600	13	6,3	5,9
	51	Bronchitis	600	14	7,0	6,7
	52	Angina pectoris	800	17	5,3	7,0
	56	Spondylose	800	19	8,0	7,5
	29	Polyarthrititis	1200	20	6,3	6,9
	40	Polyarthrititis	1200	21	8,3	11,0
	53	Veget. Labilität	800	28	4,6	6,6

Tab. 53: PBJ im Serum bei weiblichen Schilddrüsennormalen vor und nach einer 13- bis 28-tägigen oralen Phenylbutazonapplikation mit verschiedenen therapeutischen Dosen (Klein 1956).

messen (Liepelt 1900). Bei einer Polyarthrititis-rheumatica-Patientin (Prob.-Nr. 2) wurde vor und nach einer Phenazon-applikation ein Sauerstoffverbrauch von sechs bzw. 5,6 und eine Kohlendioxydabgabe von 4,1 bzw. 3,6 ccm, bei einer Patientin mit einer Tuberkulose ein Sauerstoffverbrauch von 6,3 bzw. 5,8 und eine Kohlendioxydausscheidung von 4,5 bzw. 4,0 ccm pro Kilogramm und Minute festgestellt (Riethus 1900). Die Differenzen des Grundumsatzes lagen bei sieben euthyreoten Patientinnen (Prob.-Nr. 15) vor und nach einer oralen Applikation von täglich 600, 800 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon über einen Zeitraum von 13- bis 28 Tagen zwischen -19 und +6 Prozent (Klein 1956, Tab. 58). Der Mittelwert der Differenzen betrug -6,14 Prozent. Ähnlich wurden bei vier euthyreoten Strumatraginnen (Prob.-Nr. 16) vor und nach einer oralen Applikation von täglich 600 Milligramm Phenylbutazon Unterschiede zwischen -15 und +3 Prozent beobachtet (Klein 1956, Tab. 59). Der Mittelwert der Differenzen betrug -3,75 Prozent. Desgleichen waren bei 18 euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 20) die Differenzen des Grundumsatzes vor und nach einer zehntägigen Phenylbutazonapplikation mit 600 Milligramm intramuskulär und 400 Milligramm oral zwischen -11 und +37 Prozent (Battaglia u.M. 1962, Tab. 60). Der Durchschnittswert lag bei +1,88 Prozent. Bei zehn euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 11) wurde vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon Unterschiede im Grundumsatz zwischen Null und -7 Prozent beobachtet (Chiti u.M. 1955b, Tab. 61). Der Mittelwert der Differenzen betrug -2,6 Prozent.

Prob.- Nr.	Pat.- Alter	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ im Serum vor Applikationsbeginn (%)	nach
16	45	Struma	600	8	6,9	7,2
	33	Struma	600	10	6,0	6,7
	58	Struma	1200	13	7,3	6,7
	28	Struma	600	20	10,7	11,0
	40	Struma	600	24	8,1	7,0
	17	Struma	600	27	9,7	8,7

Tab. 54: PBJ bei euthyreoten Strumaträgerinnen vor und nach einer acht- bis 27-tägigen oralen Phenylbutazonapplikation mit verschiedenen therapeutischen Dosen (Klein 1956).

b) Hyperthyreote.

Bei Hyperthyreoten wurde nach einer kurzfristigen Applikation therapeutischer Phenylbutazonmengen eine Senkung des Grundumsatzes auf ein normales Niveau erreicht. So wurde bei einem Patienten mit einem Morbus Basedow (Prob.-Nr. 9) durch Gaben von Phenylbutazon eine Senkung des Grundumsatzes beobachtet (Pozuelo 1953). Ähnlich waren bei fünf Hyperthyreoten (Prob.-Nr. 12) die Differenzen des Grundumsatzes vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon zwischen -1 und -25 Prozent (Chiti u.M. 1955b, Tab. 62). Der Mittelwert der Differenzen betrug -9,2 Prozent.

3. Klinische Schilddrüsenfunktionszeichen.

a) Euthyreote.

Bei Euthyreoten konnte unter der Applikation von Pyrazolon-derivaten im klinischen Experiment keine Zeichen eines gestörten peripheren Schilddrüsenhormonspiegels beobachtet werden.

b) Hypothyreote.

Bei Hypothyreoten wurde während einer Applikation von Phenylbutazon eine Verschlimmerung der Hypothyreosezeichen beobachtet. So kam es bei einer 53-jährigen Frau mit einem typischen Myxödem (Prob.-Nr. 23) unter einer halbjährigen Verabreichung von therapeutischen Phenylbutazon- und Amidopyrindosen (Wofapyrin) zu einer raschen Verschlechterung des klinischen Gesamtbildes der Hypothyreose (Wessel 1967). Ähnlich wurde bei einer Myxödempatientin (Prob.-Nr. 10), die medikamentös Thyroxin und wegen einer Spondylarthrosis später gleichzeitig Phenylbutazon erhielt, ein thyreostatischer Effekt des Phenylbutazons beobachtet (Harwerth 1955).

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ im Serum vor nach Applikations- beginn (‰)	
20	23	Funkt. Herzstörungen	600 + 400	10	8,6	11,5
	70	Essent. Pleuritis	600 + 400	10	9,7	11,0
	52	Bronchopneumonie	600 + 400	10	5,6	6,8
	26	Veget. Labilität	600 + 400	10	7,4	6,6
	52	Lymphosarkom	600 + 400	10	8,6	9,7
	60	Cor pulmonalis	600 + 400	10	11,0	12,0
	41	Veget. Labilität	600 + 400	10	11,5	12,5
	30	Exsudat. Pleuritis	600 + 400	10	8,6	9,3
	58	Viruspneumonie	600 + 400	10	6,2	6,8
	34	Bronchopneumonie	600 + 400	10	9,3	9,3
	44	Bronchopneumonie	600 + 400	10	8,2	8,0
	20	Orchitis	600 + 400	10	9,3	8,6
	15	Bronchiektasien	600 + 400	10	10,4	9,3
	42	Veget. Labilität	600 + 400	10	8,5	7,3
	17	Obesitas	600 + 400	10	8,6	6,8
	35	Veget. Labilität	600 + 400	10	11,0	8,6
	38	Tachikardie	600 + 400	10	10,4	8,0
	30	Veget. Labilität	600 + 400	10	12,0	9,3

Tab. 55: PBJ im Serum (Normalwerte 7 - 10 ‰) bei euthyreoten Patienten vor und nach einer zehntägigen Phenylbutazonapplikation mit therapeutischen Dosen (Battaglia u.M. 1962).

c) Hyperthyreote.

Bei Hyperthyreoten wurde ein Rückgang der Hyperthyreosezeichen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten beobachtet. So kam es bei einer Patientin mit einem Morbus Basedow (Prob.-Nr. 9) unter einer Applikation von Phenylbutazon zu einer Besserung der thyreotoxischen Erscheinungen (Pozuelo 1953). Ähnlich wurde ein thyreotoxisches Schilddrüsenadenom (Prob.-Nr. 5) durch Gaben von Amidopyrin innerhalb von 20 Tagen geheilt (Danopoulos 1965).

4. Blutglutathion.

Die Blutglutathionwerte liegen beim Gesunden nach der Bestimmungsmethode von Rausch (1950) zwischen 40 und 50 Milligrammprozent (Gros u.M. 1952). Bei Hyperthyreoten wurde eine Erniedrigung des Blutglutathions beobachtet, bei Hypothyreoten kam es zu einer Erhöhung desselben (Gros u.M. 1954). Unter einer Behandlung von Hyperthyreoten mit Methylthiourazil und während einer Applikation von Thyroxin bei Hypothyreoten wurde eine Normalisierung des Blutglutathionspiegels festgestellt (Capra 1949, Gros u.M. 1955). Vor und während einer oralen Phenylbutazonbehandlung mit 600 Milligramm am ersten und zweiten Tag und 400 Milligramm am dritten bis siebten Tag wurde zweitägig das Blut-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Phenylbutazonmenge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ im Serum vor nach Applikationsbeginn (%)	
11	60	1000	20	3,0	4,0
	30	1000	20	4,0	4,0
	22	1000	20	6,1	6,0
	26	1000	20	3,1	3,0
	74	1000	20	4,15	4,10
	36	1000	20	4,9	4,8
	14	1000	20	5,5	5,2
	30	1000	20	4,8	4,5
	58	1000	20	4,35	4,30
	40	1000	20	6,25	4,15

Tab. 56: PBJ im Serum von euthyreoten Patienten vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Phenylbutazonapplikation mit täglich 1000 Milligramm (Chiti u.M. 1955 b).

glutathion bei 18 Probanden (Prob.-Nr. 17) mit normalen Ausgangswerten und bei 22 Probanden mit erniedrigten Ausgangswerten bestimmt (Gros 1956). Bei 15 Fällen mit normalen Ausgangswerten ergab sich eine signifikante Erniedrigung des Blutglutathions, bei einem Fall eine nicht signifikante Erhöhung und bei zwei Fällen keine Veränderung. Der Tiefpunkt der Glutathionkurven wurde fast immer gegen Ende der Applikation erreicht, selten früher oder erst nach Behandlungsabbruch. Am Ende lagen die Glutathionwerte höher als die Tiefstwerte, ohne jedoch die Ausgangswerte wieder erreicht zu haben. Bei 17 Fällen mit erniedrigten Ausgangswerten blieben diese unter der Phenylbutazonverabreichung unverändert, bei fünf Fällen wurde eine signifikante Erniedrigung festgestellt.

D. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.

Angaben über Untersuchungen mit Radiojod im klinischen Experiment liegen während einer Applikation von Phenazon, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon vor. Dabei wurde in den meisten Fällen jeder Proband als seine eigene Kontrolle benutzt. Daneben wurden aber auch die Mittelwerte einer behandelten und einer unbehandelten Probandengruppe miteinander verglichen. Des weiteren wurden die Differenzen vor und nach dem Versuch bei behandelten und unbehandelten Probanden ausgewertet.

1. Thyreoidale Radiojodaufnahme.

a) Euthyreote.

Bei Euthyreoten konnte kurz nach Beginn einer Applikation mit therapeutischen Pyrazolonderivatdosen keine Hemmung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse beobachtet wer-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Phenylbutazonmenge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ im Serum vor nach Applikationsbeginn (%)	
12	67	1000	20	7,2	7,2
	28	1000	20	8,9	6,9
	40	1000	20	6,9	4,7
	44	1000	20	8,3	4,1
	33	1000	20	9,9	5,4

Tab. 57: PBJ von Hyperthyreoten vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Phenylbutazonapplikation mit täglich 1000 Milligramm (Chiti u.M. 1955 b).

den. So bekamen drei euthyreote Patienten (Prob.-Nr. 18) mit einer intravenösen Gabe von 800 Milligramm Phenylbutazon eine orale Spürdosis Radiojod verabreicht (Linsk u.M. 1957, Abb. 8). Gleichzeitig wurde begonnen, die Speicherung des Radiojodes in der Schilddrüse alle ein bis zwei Stunden über einen Zeitraum von zehn Stunden zu messen. Die thyreoidale Radiojodspeicherung war während dieses Zeitraumes bei allen drei Patienten nicht wesentlich von früher in der gleichen Weise, aber ohne Phenylbutazonapplikation erhaltenen Kontrollwerten verschieden. Ähnlich wurde bei zwölf Patienten ohne Schilddrüsenerkrankheiten (Prob.-Nr. 22) drei Stunden nach einer oralen Gabe von je 400 Milligramm Phenylbutazon und 2,5 Stunden nach der ebenfalls oralen Radiojodgabe eine nicht signifikante Verminderung um 8,6 Prozent gegenüber früher in der gleichen Art durchgeführten Kontrolluntersuchungen festgestellt (Koutras u.M. 1964, Tab. 63). Bei einer Applikation von Oxyphenbutazon unter analogen Versuchsbedingungen wurde bei zwölf Euthyreoten (Prob.-Nr. 24) eine nicht signifikante Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme um etwa 20 Prozent gemessen (Koutras u.M. 1964, Tab. 63).

Nach einer mehrtägigen Applikation therapeutischer Phenylbutazondosen wurde dagegen bei Euthyreoten eine starke Verminderung der Radiojodspeicherung in der Schilddrüse beobachtet. So ergab sich bei vier Gichtpatienten (Prob.-Nr. 6) nach einer zweitägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon und einer Radiojodgabe 24 Stunden nach der letzten Phenylbutazoninjektion eine Verminderung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse zwischen 67 und 90 Prozent nach 24 Stunden und zwischen 73 und 90 Prozent nach 48 Stunden gegenüber vorher durchgeführten Kontrolltesten (Green u.M. 1953,

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz vor Applikations- beginn (%)	nach
15	33	Veget. Labilität	600	13	+4	0
	51	Bronchitis	600	14	+30	+17
	52	Angina pectoris	800	17	+4	-3
	56	Spondylose	800	19	+17	+22
	29	Polyarthrititis	1200	20	-6	0
	40	Polyarthrititis	1200	21	+20	+9
	53	Veget. Labilität	800	28	+36	+17

Tab. 58: Grundumsatz bei weiblichen Schilddrüsennormalen vor und nach einer oralen Phenylbutazonapplikation mit verschiedenen therapeutischen Dosen über 13- bis 28 Tage (Klein 1956).

Tab. 64). Ähnlich wurde bei sieben euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 6) mit verschiedenen Krankheiten nach einer dreitägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon und einer mit der letzten Phenylbutazon-dosis verabreichten Radiojodspürdosis eine Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme zwischen 61 und 90 Prozent nach 24 Stunden und um 49 bis 89 Prozent nach 48 Stunden (Green u.M. 1953, Tab. 65). Bei 13 euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 18) wurde nach einer viertägigen oralen Applikation von täglich 800 Milligramm Phenylbutazon und einer gleichzeitigen Gabe der Radiojod-dosis mit der letzten Phenylbutazonverabreichung eine Abnahme der thyreoidalen Radiojodspeicherung um 62,9 bis 89,5 Prozent 24 Stunden nach der Radiojodgabe gegenüber vor der Phenylbutazonapplikation durchgeführten Kontrollversuchen beobachtet (Linsk u.M. 1957, Tab. 66). Bei sieben euthyreoten Rheumatikern (Prob.-Nr. 14) wurde nach einer siebentägigen oralen Applikation von täglich 600 Milligramm Phenylbutazon eine Senkung der thyreoidalen Radiojodaufnahme um 40 bis 70 Prozent der vor der Phenylbutazoneinnahme erhaltenen Werte beobachtet (Castenfors u. M. 1956). Ähnlich wurde bei sechs euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 20) mit verschiedenen Krankheiten nach einer zehntägigen Phenylbutazonapplikation von täglich 600 Milligramm intramuskulär und 400 Milligramm oral eine Abnahme der thyreoidalen Radiojodspeicherung 24 Stunden nach der Radiojodgabe zwischen 26,5 und 77,2 Prozent beobachtet (Battaglia u.M. 1962, Tab. 67). Bei sechs Patienten ohne Schilddrüsenkrankheiten (Prob.-Nr. 22) wurden drei Tage lang täglich 600 Milligramm Phenylbutazon oral verabreicht (Koutras u.M. 1964, Tab. 68). Mit der letzten Phenylbutazon-dosis wurde die Radiojodspürdosis

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz vor nach Applikations- beginn (%)	
16	45	Struma	600	8	+18	+17
	28	Struma	600	20	-3	-5
	40	Struma	600	24	+1	+4
	17	Struma	600	27	+12	-3

Tab. 59: Grundumsatz bei euthyreoten Strumaträgerinnen vor und nach einer acht- bis 27-tägigen oralen Phenylbutazonapplikation mit 600 Milligramm (Klein 1956).

ebenfalls oral verabreicht und die Radiojodaufnahme in die Schilddrüse nach 2,5 Stunden gemessen. Dabei ergab sich eine signifikante Verminderung der durchschnittlichen Radiojodaufnahme gegenüber früher in der gleichen Weise durchgeführten Kontrolluntersuchungen um 49 Prozent. Bei 18 leichtkranken euthyreoten Patienten (Prob.-Nr.19) wurde im Abstand von sechs bis zehn Tagen die Radiojodaufnahme in die Schilddrüse untersucht (Hulliger u.M. 1960). Ein Teil dieser Patienten bekam zwei Tage lang 600 bis 800 Milligramm Phenylbutazon oral oder intramuskulär so verabreicht, daß der zweite Radiojodtest einen Tag nach der letzten Phenylbutazonapplikation zu liegen kam. Bei den unbehandelten Kontrollen lagen die Differenzen um Null verteilt, bei den behandelten Patienten waren sie fast überall negativ. Die Mittelwerte der behandelten und der unbehandelten Gruppe waren signifikant verschieden. Bei sechs Patienten ohne Schilddrüsenerkrankheiten (Prob.-Nr. 24) wurden je 600 Milligramm Oxyphenbutazon drei Tage lang oral verabreicht (Koutras u.M. 1964, Tab. 68). Gleichzeitig mit der dritten Phenylbutazongabe erhielten die Patienten eine orale Radiojodspürdosis. Der Radiojodgehalt in den Schilddrüsen war nach 2,5 Stunden signifikant um durchschnittlich etwa 28 Prozent vermindert. Bei zwei Patienten mit einer Neurodermatitis (Prob.-Nr. 21) wurde 54 Tage nach einer oralen täglichen Applikation von 400 Milligramm Phenylbutazon und einer zweimal wöchentlichen intramuskulären Injektion von je 100000 I.E. Vitamin A eine Radiojodaufnahme 24 Stunden nach der Radiojodgabe von 5,4 bzw. 5,5 Prozent beobachtet (Benedek 1962). Die thyreoidale Radiojodaufnahme vor Behandlungsbeginn war dagegen 22,6 bzw. 24,0 Prozent.

Nach Abbruch einer mehrtägigen Applikation von therapeutischen Phenylbutazondosen wurde ein allmählicher Rück-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz vor Applikations- beginn (%)	nach (%)
20	30	Essent. Pleuritis	600 + 400	10	-6	+7
	70	Essent. Pleuritis	600 + 400	10	+19	+35
	52	Lymphosarkom	600 + 400	10	+2	+5
	52	Bronchopneumonie	600 + 400	10	-5	-10
	35	Veget. Labilität	600 + 400	10	+35	+16
	34	Bronchopneumonie	600 + 400	10	+20	+12
	15	Bronchiektasien	600 + 400	10	+2	+7
	60	Cor pulmonale	600 + 400	10	-5	+32
	23	Funkt. Herzstörung	600 + 400	10	+3	-6
	38	Tachikardie	600 + 400	10	+21	+35
	41	Veget. Labilität	600 + 400	10	+15	+10
	30	Veget. Labilität	600 + 400	10	+2	+22
	20	Orchitis	600 + 400	10	+31	+20
	17	Obesitas	600 + 400	10	-2	+5
	26	Veget. Labilität	600 + 400	10	+15	+5
	58	Viruspneumonie	600 + 400	10	+7	+10
	44	Bronchopneumonie	600 + 400	10	+1	-2
	42	Veget. Labilität	600 + 400	10	+15	+1

Tab. 60: Grundumsatz von euthyreoten Patienten vor und nach einer zehntägigen Phenylbutazonapplikation von täglich 600 Milligramm intramuskulär und 400 Milligramm oral (Battaglia u.M. 1962).

gang der Radiojodaufnahmehemmung in der Schilddrüse beobachtet. So zeigte sich bei drei euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 18) nach einer siebentägigen Unterbrechung einer viertägigen oralen Applikation von täglich 800 Milligramm Phenylbutazon praktisch eine Normalisierung der vorher gehemmten thyreoidalen Radiojodaufnahme (Linsk u.M. 1957, Tab. 69). Ähnlich wurde bei einem Patienten mit einer Neurodermatitis (Prob.-Nr. 21), bei dem 54 Tage nach einer oralen Applikation von täglich 400 Milligramm Phenylbutazon und einer intramuskulären Injektion von zweimal wöchentlich je 100000 I.E. Vitamin A eine thyreoidale 24-Stunden-Radiojodaufnahme von 5,4 auftrat, eine Woche nach Abbruch der Behandlung eine Radiojodspeicherung in der Schilddrüse von 12,0 Prozent festgestellt (Benedek 1962).

Bei Euthyreoten wurde unter einer Dauerapplikation von Phenylbutazon eine zunehmende Normalisierung der Radiojodaufnahme in die Schilddrüse beobachtet. So waren bei sieben euthyreoten Rheumatikern (Prob.-Nr. 14), die täglich je 600 Milligramm Phenylbutazon oral erhielten, die thyreoidale 24-Stunden-Radiojodaufnahme nach einer einwöchigen Behandlung um 40 bis 70 Prozent vermindert, nach zwei Wochen war die Radiojodaufnahmehemmung größtenteils zurückgegangen und nach drei Wochen waren die Ausgangswerte

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Phenylbutazonmenge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz vor nach Applikationsbeginn (%)
11	22	1000	20	+10
	40	1000	20	+7
	30	1000	20	+4
	14	1000	20	+9
	58	1000	20	+3
	26	1000	20	-2
	30	1000	20	+2
	74	1000	20	+6
	36	1000	20	+4
	60	1000	20	+3

Tab. 61: Grundumsatz von Euthyreoten vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon (Chiti u.M. 1955 b).

vor Applikationsbeginn wieder erreicht (Castenfors u.M. 1956). Ähnlich wurde bei vier euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 13) während einer oralen Phenylbutazonapplikation mit täglich 600 Milligramm über vier bis fünf Wochen eine Tendenz zur Normalisierung der anfangs erniedrigten thyreoidalen Radiojodaufnahme beobachtet (Lövgren 1956). Bei sieben Schilddrüsennormalen (Prob.-Nr. 15) zeigten sich nach einer 13- bis 28-tägigen oralen Applikation von täglich 600, 800 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon Veränderungen der thyreoidalen Radiojodaufnahme nach 24 Stunden zwischen -16,6 und +33,3 Prozent und nach 48 Stunden zwischen -32,2 und +36,0 Prozent bei Kontrollwerten von 100 Prozent (Klein 1956, Tab. 70). Die mittlere Abweichung betrug nach 24 Stunden +2,5 und nach 48 Stunden +7,1 Prozent. Bei sechs euthyreoten Strumaträgerinnen (Prob.-Nr. 16) lagen die Differenzen der thyreoidalen Radiojodaufnahme vor und nach einer acht- bis 27-tägigen oralen Applikation von täglich 600 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon sechs Stunden nach der Radiojodgabe zwischen -10 und +2 Prozent, 24 Stunden danach zwischen -8 und -3 Prozent und 48 Stunden später zwischen Null und -10 Prozent (Klein 1956, Tab. 71). Die Mittelwerte der Differenzen betrugen nach sechs Stunden -3,6 Prozent, nach 24 Stunden -5,5 Prozent und nach 48 Stunden -5,5 Prozent. Bei vier euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 18), die bis zu 97 Tagen oral täglich 800 Milligramm Phenylbutazon verabreicht bekamen, zeigte sich mit zunehmender Applikationsdauer ebenfalls eine Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme jeweils 24 Stunden nach der Radiojodgabe (Linsk u.M. 1957, Tab.

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Phenylbutazonmenge (mg/Äie)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz vor nach Applikationsbeginn (%)
12	28	1000	20	+27 +22
	67	1000	20	+15 +14
	33	1000	20	+30 +5
	44	1000	20	+20 +7
	40	1000	20	+18 +16

Tab. 62: Grundumsatz bei Hyperthyreoten vor und nach einer 20-tägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon (Chiti u.M. 1955 b).

72).

Bei Euthyreoten konnte die thyreoidale Aufnahmehemmung für Radiojod während einer Applikation von Phenylbutazon durch gleichzeitige Gaben von thyreotropem Hormon unterdrückt werden. So zeigten sich bei drei euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 18), bei denen es unter einer vier-tägigen oralen Applikation von 800 Milligramm Phenylbutazon zu einer Hemmung der 24-Stunden-Radiojodaufnahme in die Schilddrüse zwischen 62,9 und 84 Prozent bei Kontrollaufnahmen von 100 Prozent kam, bei gleichzeitiger Verabreichung von täglich zehn Einheiten Thyreotropin zum Phenylbutazon Veränderungen der Radiojodspeicherung zwischen -19,9 und +66,6 Prozent (Linsk u.M. 1957, Tab. 73).

b) Hyperthyreote.

Bei Hyperthyreoten wurde unter einer Applikation von Phenylbutazon ebenfalls eine Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme beobachtet. So kam es bei einem Hyperthyreoten (Prob.-Nr. 7) nach einer dreitägigen intramuskulären Verabreichung von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon und einer oralen Radiojodgabe mit der letzten Phenylbutazonapplikation zu einer Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme 24 Stunden nach deren Gabe um 80 Prozent, 48 Stunden danach um 85 Prozent und 72 Stunden später um 78 Prozent des Kontrollwertes von 100 Prozent (Green u.M. 1953, Engleman 1952).

2. Radiojodumsatz in der Schilddrüse.

a) Einmalige Applikation von Pyrazolonderivaten.

Bei Euthyreoten konnte durch eine einmalige Verabreichung therapeutischer Pyrazolonderivatmengen keine wesentliche Veränderung des Radiojodumsatzes in der Schilddrüse beobachtet werden. So zeigte sich bei neun euthyreoten Strumaträgern (Prob.-Nr. 3) 120 Minuten nach einer ora-

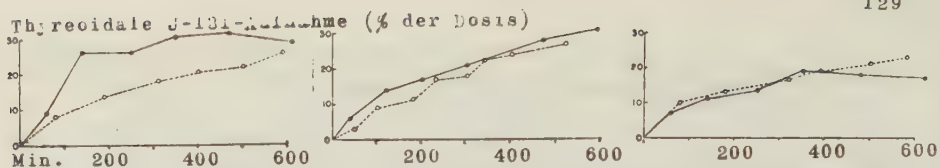


Abb. 8: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei drei euthyreoten Patienten ohne und mit einer intravenösen Applikation von 800 Milligramm Phenylbutazon zur Radiojoddosis. o---o = Kontrollversuch, ●—● = mit Phenylbutazon (Linsk u.M. 1957).

len Radiojodgabe und 50 Minuten nach einer oralen Perchloratmenge von 200 Milligramm keine Verdrängung des Radiojodes von der Schilddrüse (Morgans u.M. 1959). Ähnlich konnte bei drei euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 8) nach einer einmaligen oralen Gabe von je 200 Milligramm Phenylbutazon, die ein bis zwei Stunden vor der oralen Radiojodapplikation verabreicht wurde, keine Verdrängung des Radiojodes von der Schilddrüse festgestellt werden (Morgans u.M. 1955).

b) Mehrtägige Applikation von Pyrazolonderivaten.

Bei Euthyreoten konnte nach einer mehrtägigen Applikation von Pyrazolonderivaten eine Hemmung des Radiojodumsatzes in der Schilddrüse beobachtet werden. So wurde bei 18 leichtkranken Euthyreoten (Prob.-Nr. 19) im Abstand von sechs bis zehn Tagen jeweils der prozentuale Anteil des PBJ am Gesamtplasmaradiojodgehalt pro Liter Serum (=Jodumsatzindex) 24 und 48 Stunden nach der oralen Verabreichung einer Testdosis Radiojod bestimmt (Hulliger u.M. 1960). Bei einem Teil der Patienten wurde dazwischen eine zweitägige Phenylbutazonapplikation mit täglich 600 bis 800 Milligramm oral oder intramuskulär durchgeführt und zwar so, daß die zweite Phenylbutazongabe einen Tag vor der Radiojodverabreichung zu liegen kam. Der Mittelwert der Differenzen der Jodumsatzindices 48 Stunden nach der Radiojodgabe war bei den Kontrollen mit -2 Prozent signifikant von dem der Phenylbutazongruppe mit -40 Prozent verschieden. Ähnlich war bei sechs euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 20) nach einer zehntägigen Applikation von täglich 600 Milligramm Phenylbutazon intramuskulär und 400 Milligramm oral der PBJ-131-Gehalt im Serum mit Ausnahme eines Wertes zwischen 12 und 82 Prozent bei Kontrollwerten von 100 Prozent vermindert (Battaglia u.M. 1962, Tab. 74).

Prob.-Nr.	Pat.-Zahl	Pyrazolonderivat	Appl.-Dosis (mg)	Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme vor nach Applikationsbeginn (% d. appl.Dosis)	Mittlerer Fehler der Differenz
22	12	Phenylbutazon	400	13,9 15,1	1,29
24	12	Oxyphenbutazon	300	16,3 13,2	1,92

Tab. 63: Mittlere thyreoidale Radiojodaufnahme bei euthyreoten Patienten drei Stunden nach einer einmaligen oralen Applikation von Pyrazolonderivaten und 2,5 Stunden nach der Radiojodgabe (Koutras u.M. 1964).

Nach Abbruch der Phenylbutazonapplikation wurde eine rasche Abnahme der Jodumsatzhemmung in der Schilddrüse beobachtet. So wurde bei einem Patienten (Prob.-Nr. 8), der 18 Monate täglich 600 Milligramm Phenylbutazon eingenommen hatte, etwa eine Stunde nach Gabe der oralen Radiojoddosis ebenfalls oral 400 Milligramm Perchlorat verabreicht (Morgans u.M. 1955). Innerhalb der folgenden 40 Minuten wurde ein Teil des Radiojodgehaltes der Schilddrüse durch das Perchlorat verdrängt. Nach einer Unterbrechung der Phenylbutazonbehandlung für nur 24 Stunden konnte in einem analogen Versuch kein Radiojod von der Schilddrüse verdrängt werden.

Daneben wurde auch nach einer längeren Applikation von Phenylbutazon durchschnittlich keine größeren Veränderungen des Jodumsatzes in der Schilddrüse beobachtet. So wurde bei sieben euthyreoten Patientinnen (Prob.-Nr. 15) nach einer oralen 13- bis 28-tägigen Applikation von 600, 800 oder 1200 Milligramm Phenylbutazon und 48 Stunden nach der Radiojodgabe Veränderungen des prozentualen Anteils des PBJ-131 am Gesamtradiojod pro Liter Serum zwischen -38 und +82 Prozent festgestellt (Klein 1956, Tab. 75). Der Mittelwert der Differenzen betrug +10 Prozent. Ähnlich wurden bei fünf euthyreoten Strumaträgerinnen (Prob.-Nr. 16) nach einer acht- bis 24-tägigen oralen Verabreichung von täglich 600 bzw. 1200 Milligramm Phenylbutazon und 48 Stunden nach Gabe der Radiojodspürdosis ein PBJ-131-Anteil am Gesamtradiojod pro Liter Serum zwischen -9 und +18 Prozent gemessen (Klein 1956, Tab. 76). Der Mittelwert der Differenzen betrug -4 Prozent. Bei einem Patienten (Prob.-Nr. 8), der täglich 200 Milligramm Phenylbutazon über drei Monate eingenommen hatte, konnte 120 Minuten nach der Radiojodgabe und bis zu 40 Minuten nach der oralen Applikation von etwa 400 Milligramm Perchlorat keine Verdrängung des Radiojodes von der Schilddrüse beobachtet werden (Morgans u.M. 1955). In

Prob.- Nr.	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Zeit zwischen letzter Phenyl- butazonappl. u. Radiojodgabe (Stunden)	Thyreoidale Radiojodauf- nahme vor 24 48 Stunden nach der Radiojod- gabe (% d. appl. Dosis)	nach 24 48 Stunden nach der Radiojod- gabe (% d. appl. Dosis)
6	1000	2	24	31 32	4 4
	1000	2	24	23 24	5 4
	1000	2	24	21 21	2 2
	1000	2	24	15 18	5 5

Tab. 64: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei erwachsenen Gichtpatienten vor und nach einer zweitägigen intramuskularen Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon (Green u.M. 1953).

einem analogen Experiment wurde bei einem Patienten (Prob.-Nr. 8) nach einer 22-tägigen Einnahme von täglich 200 Milligramm Phenylbutazon keine Entfernung des Radiojodes durch Perchlorat von der Schilddrüse gesehen (Morgans u.M. 1955).

3. Radiojodausscheidung durch die Nieren.

Bei Euthyreoten wurde nach einer kurzfristigen Applikation therapeutischer Phenylbutazonmengen eine Erhöhung der Radiojodausscheidung durch die Nieren beobachtet. So zeigte die renale Radiojodausscheidung bei sechs euthyreoten Patienten (Prob.-Nr. 20) nach einer zehntägigen Phenylbutazonapplikation von täglich 600 Milligramm intramuskulär und 400 Milligramm oral 24 Stunden nach der Radiojodgabe eine Zunahme zwischen +20 und +56 Prozent der verabreichten Radiojoddosis (Battaglia u.M. 1962, Tab. 77). Der Durchschnittswert betrug +27,3 Prozent. Ähnlich wurde bei 21 euthyreoten Rheumatikern (Prob.-Nr. 14) während einer kurzfristigen Behandlung mit Phenylbutazon von täglich 600 Milligramm oral eine Erhöhung der Radiojodausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin festgestellt (Castenfors u.M. 1956). Bei einer längeren Phenylbutazongabe kam es aber zu einer Normalisierungstendenz der renalen Radiojodausscheidung.

E. Diskussion.

1. Makroskopische Schilddrüsenveränderungen.

Die bei Euthyreoten vor und nach einer Applikation von täglich 600 bis 1200 Milligramm Phenylbutazon aufgetretenen geringfügigen Schwankungen des Halsumfanges in beiden Richtungen sowie das völlige Übereinstimmen der Summe

Prob.- Nr.	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Zeit zwischen letzter Phenyl- butazonappl. u. Radiojodgabe (Stunden)	Thyreoidale Radiojodauf- nahme			
				vor		nach	
				Applikation v. Phenylbutazon		Applikation v. Phenylbutazon	
				24	48	24	48
				Stunden nach d. Radiojodgabe			
				(% d. appl. Dosis)			
6	1000	3	0	26	35	11	18
	1000	3	0	13	15	1	2
	1000	3	0	17	21	4	7
	1000	3	0	18	21	7	7
	1000	3	0	28	26	4	5
	1000	3	0	8	8	1	1
	1000	3	0	10	11	1	1
	1000	3	0	57	54	12	8

Tab. 65: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei euthyreoten Patienten mit verschiedenen Krankheiten vor und nach einer dreitägigen intramuskulären Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon (Green u.M. 1953).

der Differenzen lassen vermuten, daß diese Veränderungen wohl innerhalb der methodischen Fehlergrenze liegen und somit nicht Ausdruck einer Veränderung des Schilddrüsenvolumens sind. Die verabreichten Phenylbutazondosen dürften aber, da ein konstanter Plasmaspiegel nach zwei bis drei Tagen erreicht wird (Burns u.M. 1953), zu einer antithyreoidalen Wirkung führen. Dieser antithyreoidale Effekt kann daher offenbar innerhalb des Beobachtungszeitraumes von der Schilddrüse funktionell ausgeglichen werden. Da auch bei euthyreoten Strumaträgerinnen unter einer Applikation von Phenylbutazon keine wesentlichen Abweichungen der Halsumfänge festgestellt werden konnten, darf abgenommen werden, daß auch bei ihnen die Schilddrüse in der Lage war, die antithyreoidale Wirkung des Phenylbutazons funktionell während des Beobachtungszeitraumes zu kompensieren. Dagegen konnte unter einer Verabreichung von Amidopyrin eine Rückbildung von Schilddrüsenadenomen erzielt werden. Da Schilddrüsenadenome wahrscheinlich das Ergebnis einer vermehrten thyreotropen Stimulation der Schilddrüse sind, dürfte es unter der Applikation von Amidopyrin zu einer Hemmung der überschüssigen TSH-Wirkung auf die Schilddrüse kommen. Differentialdiagnostisch erscheint wichtig, daß durch Amidopyrin auch akute Thyreoiditen geheilt werden konnten (Danopoulos u.M. 1954). Mit zunehmendem Alter der Strumen nahm auch die Möglichkeit einer Rückbildung durch Amidopyrin ab. Eine ähnliche Verminderung der Rückbildungsmöglichkeit zeigte sich bei euthyreoten Strumen mit zunehmendem Strumaalter während einer Verabreichung von Schilddrüsenhormonen. Die Ursache dürfte in degenerativen Veränderungen der Schilddrüse

Prob.- Nr.	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appli.- Dauer (Tage)	Zeit zwischen letzter Phenyl- butazonappl. u. Radiojodgabe (Stunden)	24-Stunden Radiojodauf- nahme in die Schilddrü- se vor der Phenylbutazonappl. (% d. appl. Dosis)	nach
18	800	4	0	31,3	5,0
	800	4	0	36,2	6,0
	800	4	0	21,0	7,8
	800	4	0	26,4	5,0
	800	4	0	45,0	6,5
	800	4	0	49,9	10,3
	800	4	0	41,3	13,2
	800	4	0	20,5	6,5
	800	4	0	54,8	13,3
	800	4	0	28,6	7,0
	800	4	0	35,0	12,1
	800	4	0	39,5	4,2
	800	4	0	32,1	9,6

Tab. 66: 24-Stunden-Radiojodaufnahme vor und nach einer oralen Applikation von täglich 800 Milligramm Phenylbutazon über einen Zeitraum von vier Tagen bei euthyreoten Patienten (Linsk u.M. 1957).

zu suchen sein.

Die Heilung eines thyreotoxischen Adenoms unter einer Applikation von Amidopyrin läßt auf einen direkten Einfluß des Amidopyrins auf die Schilddrüsenhormonsynthese schliessen, da es sich hierbei wahrscheinlich um eine nicht von der Hypophyse gesteuerte Überproduktion von Schilddrüsenhormonen handelt. Eine gegenregulatorische Tätigkeit der Hypophyse ist hier auch nicht zu erwarten, da diese erst bei einem Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels unter die Norm in Erscheinung tritt.

2. Mikroskopische Schilddrüsen- und Hypophysenveränderungen.

Interessant ist, daß bei einem Säugling bereits 18 Stunden nach Applikation einer tödlichen Amidopyrindosis eine Aktivierung von Schilddrüse und Hypophyse zu beobachten war. Die rasche Wirkung dürfte einmal auf die Höhe der verabreichten Dosis und die rasche Resorption von Amidopyrin zurückzuführen sein. Zum anderen ist zu berücksichtigen, daß die Schilddrüse eines Säuglings noch ein parenchymatöses Organ ohne nennenswerte Kolloidreserven ist, die bei einer Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese mobilisiert werden könnten.

3. Peripherer Schilddrüsenhormonspiegel und seine Auswirkungen.

a) PBJ im Serum.

Bei Euthyreoten wurden durch therapeutische Phenylbutazongaben bis zu sechs Wochen durchschnittlich keine grös-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	24-Stunden- Radiojodauf- nahme vor nach d. Phenylbuta- zonapplikation (% d.appl.D.)	
20	20	Orchitis	600 + 400	10	83	61
	17	Obesitas	600 + 400	10	64	20
	26	Veget. Labilität	600 + 400	10	66	17
	58	Viruspneumonie	600 + 400	10	69	22
	44	Bronchopneumonie	600 + 400	10	81	55
	42	Veget. Labilität	600 + 400	10	65	14,8

Tab. 67: 24-Stunden-Radiojodaufnahme in die Schilddrüse bei euthyreoten Patienten vor und nach einer zehntägigen oralen Applikation von täglich 1000 Milligramm Phenylbutazon oral und intramuskulär (Battaglia u.M. 1962).

seren Veränderungen des PBJ im Serum beobachtet. Interessant ist, daß es in einigen Fällen (Prob.-Nr. 14, 20) trotz Fehlens von wesentlichen PBJ-Schwankungen zu einer Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des thyreoidalen Radiojodumsatzes kam. Dies zeigt, daß bei Euthyreoten trotz Bestehens einer antithyreoidalen Wirkung des Phenylbutazons zumindest eine Zeitlang nach Therapiebeginn keine größere Erniedrigung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels aufzutreten braucht. Hier können offenbar Schilddrüsenhormonreserven, wie sie im Schilddrüsenkolloid bei Euthyreoten vorliegen, unter der thyreotropen Stimulation mobilisiert werden. Dies bedeutet aber auch, daß das Phenylbutazon zu keiner Hemmung der TSH-Wirkung führt, sondern im Gegenteil eine Erhöhung des TSH-Spiegels im Serum bewirkt.

Bei Hyperthyreoten konnte dagegen der mittlere PBJ-Wert im Serum durch eine etwa dreiwöchige Applikation von therapeutischen Phenylbutazondosen wesentlich gesenkt werden. Dies ist wiederum ein Hinweis, daß die antithyreoidale Wirkung des Phenylbutazons direkt an der Schilddrüse ansetzt. Da bei Hyperthyreoten die regulatorische Wirkung zwischen Hypophyse und Schilddrüse gestört ist, kommt es durch die Hormonsynthesehemmung in der Schilddrüse zu einer Senkung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels.

b) Oxydationsstoffwechsel.

Bei Euthyreoten konnte unter einer Applikation von therapeutischen Pyrazolonderivatmengen bis zu vier Wochen im Mittel keine größeren Veränderungen des Oxydationsstoff-

Prob.- Nr.	Pat.- Zahl	Pyrazolonderivat	Appl.- Dosis (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Mittlere 2,5-Stun- den-Radiojodaufnah- me in die Schilddrüse vor	nach Applikationsbeginn (% d. appl. Dosis)	Mittlere Feb- ler der Differen- zen
22	6	Phenylbutazon	600	3	15,7	7,9	2,98
	6	Oxyphenbutazon	600	3	17,9	12,9	1,45

Tab. 68: Mittlere 2,5-Stunden-Radiojodaufnahme in die Schilddrüse von sechs euthyreoten Patienten vor und nach einer täglichen oralen Applikation von 600 Milligramm Phenylbutazon oder Oxyphenbutazon (Koutras u.M. 1964).

stoffwechsels, in einigen Fällen trotz Bestehens einer Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des thyreoidalen Radiojodumsatzes, beobachtet werden. Bei Euthyreoten kommt es daher offenbar zumindest in der ersten Zeit nach Beginn einer Applikation von Pyrazolonderivaten zu keinem peripheren Mangel an Schilddrüsenhormonen. Die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate scheint daher durch eine funktionelle Stimulierung der Schilddrüse ausgeglichen werden zu können. Gleichzeitig wurden bei einigen Probanden durchschnittlich auch keine wesentlichen PBJ-Schwankungen festgestellt. Die im Einzelnen beobachteten Schwankungen des Oxydationsstoffwechsels nach beiden Richtungen dürften daher unabhängig von der Pyrazolonderivatbehandlung sein. Bei einigen Fällen wurde eine Auswirkung des Klinikmilieus auf den Grundumsatz diskutiert (Klein 1956).

Bei Hypertnyreoten wurde dagegen unter der Applikation von Pyrazolonderivaten ein Rückgang des Grundumsatzes festgestellt. Gleichzeitig kam es bei diesen Fällen auch zu einer PBJ-Senkung und zu einer Besserung der klinischen Hyperthyreosezeichen. Es ist daher anzunehmen, daß diese Senkung des Grundumsatzes durch eine Verminderung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels hervorgerufen wurde.

c) Klinische Schilddrüsenfunktionszeichen.

Bei Euthyreoten wurden unter einer Applikation von Phenylbutazon trotz einer teilweise gleichzeitig beobachteten Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme keine klinischen Zeichen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels mitgeteilt. Dies zeigt, daß bei diesen Fällen die antithyreoidale Wirkung des Phenylbutazons offenbar funktionell ausgeglichen werden konnte.

Prob.- Nr.	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Thyreoidale Radiojodaufnahme vor Applikations- beginn	(% d. appl. Dosis) nach 4-tägiger Applikation	nach 7-tägiger Unterbrechung
18	800	21,0	7,8	26,5
	800	26,4	5,0	28,1
	800	45,0	6,5	36,6

Tab. 69: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei drei euthyreoten Patienten vor, während und nach einer oralen Phenylbutazonapplikation von täglich 800 Milligramm (Linsk u.M. 1957).

Bei Hypothyreoten kam es dagegen unter einer Applikation von Phenylbutazon zu einer Verschlechterung des klinischen Gesamtbildes. Da bei Hypothyreoten die TSH-Stimulation der Schilddrüse für einen normalen peripheren Schilddrüsenhormonspiegel offenbar nicht ausreicht, führt eine zusätzliche Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese zu einem weiteren Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels.

Bei Hyperthyreoten konnte unter einer Applikation von Amidopyrin bzw. Phenylbutazon ein Rückgang der thyreotoxischen Erscheinungen beobachtet werden. Da bei Hyperthyreoten der Regulationsmechanismus zwischen Schilddrüse und Hypophyse gestört ist, läßt sich ein direktes Eingreifen der Pyrazolonderivate in die Hormonproduktion der Schilddrüse vermuten.

d) Blutglutathion.

Bei einer Patientengruppe mit einem vor Applikationsbeginn leicht erniedrigten Blutglutathionwerten zeigte sich nach einer siebentägigen Phenylbutazonapplikation im Mittel keine Veränderung, bei einer Gruppe mit normalem Blutglutathion kam es dagegen zu einer vorübergehenden signifikanten Erniedrigung. Nach den bisherigen Ergebnissen der Phenylbutazonwirkung auf die Schilddrüse wäre eine Erhöhung des Blutglutathions, wie es auch bei einer Verabreichung des Thiourazils beobachtet wurde (Capra 1949, Gros u.M. 1955), zu erwarten gewesen. Da dies nicht der Fall war, wurde eine periphere Wirkung des Phenylbutazons auf den Zellstoffwechsel diskutiert (Gros 1956).

4. Schilddrüsenuntersuchungen mit Radiojod.

a) Thyreoidale Radiojodaufnahme.

Bei Euthyreoten konnte bis zu zehn Stunden nach einer Applikation von Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon keine signifikante Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme festgestellt werden. Trotzdem konnten die Plasmaspiegel

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenyl- butazon- menge (mg/die)	Appli.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Radiojod- aufnahme vor Applikationsbeginn 6 24 48 Stunden nach der Radio- jodgabe (% d.appl.Dosis)	nach 6 24 48
15	33	Veget. Labilität	600	13	31 42 41	-- 38 36
	51	Bronchitis	600	14	60 70 --	52 67 60
	52	Angina pectoris	800	17	48 50 47	40 68 65
	56	Spondylose	800	19	-- 44 45	-- 55 50
	29	Polyarthrititis	1200	20	74 65 60	62 65 60
	40	Polyarthrititis	1200	21	24 37 39	32 42 40
	53	Veget. Labilität	800	28	36 59 --	32 40 37

Tab. 70: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei weiblichen Schilddrüsennormalen vor und nach einer oralen Applikation therapeutischer Phenylbutazon-dosen über zwei bis vier Wochen (Klein 1956).

innerhalb dieser Zeitspanne eine Höhe erreicht haben, die für eine antithyreoidale Wirkung ausreichen würden. Nimmt man nämlich bei Erwachsenen (Prob.-Nr. 18) ein Blutvolumen von sieben Litern an, so beträgt die Anfangskonzentration im Serum bei einer intravenösen Applikation von 800 Milligramm Phenylbutazon etwa 11,4 Milligrammprozent. Die Halbwertszeit bei einer intravenösen Verabreichung von Phenylbutazon wurde mit 72 Stunden (Burns u.M. 1953) bzw. 24 bis 48 Stunden (Herrmann 1959) angegeben. Umgekehrt könnte drei Stunden nach einer oralen Applikation von 400 Milligramm Phenylbutazon (Prob.-Nr. 22) bzw. 300 Milligramm Oxyphenbutazon (Prob.-Nr. 24) ebenfalls ein ausreichender Plasmaspiegel erreicht sein, da bereits zwei Stunden nach einer oralen Verabreichung von Phenylbutazon ein maximaler Plasmaspiegel beobachtet wurde (Burns u.M. 1953). Daß es trotzdem zu keiner Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme kam, könnte einmal mit der thyreotropen Stimulation der Schilddrüse zusammenhängen, die zu einer Überwindung der Hormonsynthesehemmung führen konnte. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß die Schilddrüsenhormonsynthesehemmung zu kurz besteht, um über einen Jodrückstau zu einer Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme bzw. über ein Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels zu einer thyreotropen Stimulation der Schilddrüse zu führen.

Bei Hyperthyreoten und bei Hypothyreoten, bei denen keine Angaben über die thyreoidale Radiojodaufnahme kurz nach einer Pyrazolonderivatmedikation vorliegen, mußte es früher zu einer Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme in die Schilddrüse kommen, da die gegenregulatori-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Radiojod- aufnahme	
					vor	nach
					Applikationsbeginn	
					6 24 48	6 24 48
					Stunden nach der Radio- jodgabe (% d. appl.Dosis)	
16	45	Struma	600	8	-- 56 54	48 50 --
	33	Struma	600	10	55 60 50	55 57 --
	58	Struma	1200	13	46 58 50	40 55 50
	28	Struma	600	20	46 66 60	48 58 52
	40	Struma	600	24	54 56 54	50 50 44
	17	Struma	600	27	41 50 44	31 43 40

Tab. 71: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei euthyreoten Strumaträgerinnen vor und nach einer oralen Applikation von therapeutischen Phenylbutazonmengen über einen Zeitraum von acht bis 27 Tagen (Klein 1956).

sche Hypophysenwirkung auf die Schilddrüse gestört ist. Dagegen wurde bei Euthyreoten drei und mehr Tage nach Beginn einer Applikation von Phenylbutazon bzw. Oxyphenbutazon eine teilweise signifikante Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme festgestellt. Da eine Hemmung der Hypophyse auf Grund der beobachteten Strumabildungen wohl ausgeschlossen werden darf, bedeutet dies, daß die Hemmung der Hormonsynthese in der Schilddrüse durch die thyreotrope Stimulation nicht oder noch nicht ausgeglichen werden konnte.

Bei Euthyreoten zeigte die thyreoidale Radiojodaufnahme sieben Tage nach Abbruch einer Applikation mit therapeutischen Phenylbutazonmengen bzw. zusätzlich mit Vitamin A eine Tendenz zur Normalisierung oder war sogar höher als vor Beginn der Behandlung. Soweit Messungen vorlagen war der Phenylbutazongehalt im Plasma sieben Tage nach Abbruch der Phenylbutazonbehandlung etwa auf ein Viertel des Wertes während der Applikation abgesunken. Dies zeigt, daß die Ursache der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung in der Therapie mit Phenylbutazon und eventuell Vitamin A zu suchen war (Auslaßversuch) und von der Höhe der Medikamentspiegel im Plasma abhängt. Eine relativ langsame Abnahme des Phenylbutazonspiegels im Blut wurde auch anderweitig bestätigt. So wurde zehn Tage nach Abbruch einer längeren Applikation therapeutischer Phenylbutazondosen immer noch ein Plasmaspiegel von über zwei Milligrammprozent beobachtet (Burns u.M. 1953). Bei einer langfristigen Applikation von Phenylbutazon trat bei Euthyreoten eine individuell verschieden schnelle Normalisierung der thyreoidalen Radiojodauf-

Prob.- Nr.	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Radiojodaufnahme 24 Stunden nach der Radiojodgabe (% d. appl. Dosis)
18	0	0	49,9
	800	4	10,3
	800	21	26,4
	800	97	43,4
	0	0	41,3
	800	4	13,2
	800	21	21,2
	800	97	24,6
	0	0	54,8
	800	4	13,3
	800	19	59,1
	0	0	28,6
	800	4	7,0
	800	16	11,0

Tab. 72: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei euthyreoten Patienten vor und während einer längeren oralen Behandlung mit therapeutischen Phenylbutazon-dosen (Linsk u.M. 1957).

nahme ein. Dies kann nicht mit einer Schwankung des Phenylbutazongehaltes im Plasma erklärt werden, da während einer längeren Applikation von Phenylbutazon und ubrigens auch von Oxyphenbutazon die Plasmaspiegel in den ersten zwei bis drei Tagen ansteigen und dann konstant bleiben (Burns u.M. 1953, Yü u.M. 1958). Dabei besteht kein Unterschied zwischen der oralen und der intramuskulären Applikationsform (Burns u.M. 1953). Es darf daher angenommen werden, daß die Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme auf eine Überwindung des intrathyreoidalen Blockes zurückzuführen ist. Da in keinem Fall eine Schilddrüsenvergrößerung beobachtet wurde, dürfte die Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme durch eine funktionelle Stimulation der Schilddrüse verursacht worden sein. Die verschieden schnelle Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme bei den einzelnen Individuen dürfte einmal von der täglich verabreichten Phenylbutazon-dosis abhängen, da von ihr die konstanten Plasmaspiegel beeinflußt werden. Zum anderen dürfte ein individuell verschieden hoher Phenylbutazonspiegel im Plasma bei gleicher Tagesdosis eine Rolle spielen. Außerdem könnte die Fähigkeit der Hypophyse, eine ausreichende Stimulation der Schilddrüse zu bewerkstelligen, einen Einfluß auf die thyreoidale Radiojodaufnahmehemmung haben.

Die Unterdrückung der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung durch exogene TSH-Gaben zeigt, daß die Hormonsynthesehemmung durch TSH überwunden werden kann. Da die beobach-

Prob.- Nr.	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Thyreotropin- menge (IE/die)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Radiojodaufnahme 24 Stunden nach der Radiojod- gabe (% d. appl. Dosis)
18	0	0	0	31,3
	800	0	4	5,0
	800	10	4	28,0
	0	0	0	36,2
	800	0	4	6,0
	800	10	4	29,0
	0	0	0	21,0
	800	0	4	7,8
	800	10	4	35,0

Tab. 73: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei Euthyreoten vor und während einer oralen Applikation von therapeutischen Phenylbutazongaben mit und ohne gleichzeitige Verabreichung von Thyreotropin (Linsk u.M. 1957).

teten Strumafälle in der Rheumatherapie eine vermehrte Tätigkeit der Hypophyse voraussetzen, ist eine Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme infolge einer Hemmung der Hypophyse durch das Phenylbutazon (Linsk u.M. 1957) unwahrscheinlich. Außerdem scheidet deswegen und wegen der beobachteten Unterdrückung der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung durch exogene TSH-Gaben eine periphere Hemmung des Thyreotropins durch das Phenylbutazon aus. Daher dürfte es sich bei der beobachteten raschen Unterdrückung der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung um die Wirkung von unphysiologisch hohen Thyreotropinmengen handeln, während eine physiologische Thyreotropinmenge normalerweise zu einer allmählichen Überwindung der Radiojodaufnahmehemmung in der Schilddrüse führt.

Bei einem Hyperthyreoten konnte eine Erniedrigung der thyreoidalen Radiojodaufnahme auf normale Werte beobachtet werden. Da es sich bei einer Hyperthyreose wahrscheinlich um einen autonomen Vorgang handelt, dürfte die thyreoidale Radiojodaufnahmehemmung unter einer Phenylbutazonapplikation ein Hinweis dafür sein, daß das Phenylbutazon direkt in die Hormonsynthese in der Schilddrüse eingreift und nicht auf eine Verminderung der Hypophysentätigkeit zurückzuführen ist. Da aber eine stimulatorische Tätigkeit der Hypophyse zur Wiederherstellung des erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonspiegels nicht zu erwarten ist, müßte es sich bei der Hemmung der thyreoidalen Hormonsynthese durch Phenylbutazon um einen ständigen Effekt handeln. Es wäre daher zu überlegen, in wieweit Pyrazolonderivate als antithyreoidale Substanzen bei Überfunktionen der Schilddrüse Verwendung finden können.

Prob.- Nr.	Fat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appli.- Dauer (Tage)	PBj-131-Gehalt im Serum 48 Stunden nach der Radiojodgabe vor nach der Phenylbutazonappli. (% Dosis/L Serum)
20	20	Orchitis	600 + 400	10	0,15 0,04
	17	Obesitas	600 + 400	10	0,08 0,02
	26	Veget. Labilit.	600 + 400	10	0,38 0,044
	58	Viruspneumonie	600 + 400	10	0,05 0,162
	44	Bronchopneum.	600 + 400	10	0,05 0,04
	42	Veget. Labilit.	600 + 400	10	0,11 0,09

Tab. 74: PBj-131-Gehalt im Serum vor und nach einer zehntägigen oralen und intramuskulären Applikation von insgesamt 1000 Milligramm Phenylbutazon bei euthyreoten Patienten (Battaglia u.M. 1962).

b) Radiojodumsatz in der Schilddrüse.

Bei euthyreoten Strumaträgern konnte bis zu 120 Minuten nach Gabe einer oralen Phenazonmenge von 600 Milligramm keine Hemmung des thyreoidalen Radiojodumsatzes beobachtet werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei einer oralen Applikation von 300 bis 600 Milligramm Phenazon der maximale Plasmaspiegel innerhalb von ein bis zwei Stunden erreicht wird (Brodie u.M. 1950 a). Dieser war bei einer Gabe von 600 Milligramm zwei Milligrammprozent. Bei einem Phenylbutazonspiegel im Plasma von 3,29 bzw. 3,53 Milligrammprozent wurde ebenfalls keine wesentliche Hemmung der Schilddrüse beobachtet (Linsk u.M. 1957). Ein Vergleich des maximalen Plasmaspiegels nach einer oralen Applikation von 600 Milligramm Phenazon mit denen nach einer Verabreichung von entsprechenden Phenylbutazon- bzw. Oxyphenylbutazonmengen zeigt, daß die maximalen Plasmaspiegel der letzteren Pyrazolonderivate wesentlich höher liegen. Desgleichen wurde bei Strumabildungen unter einer Applikation von Phenazon und Jod die zwei- bis dreifache Menge Phenazon täglich zugeführt. Es ist daher anzunehmen, daß der bis zu 120 Minuten nach Applikation vorhandene Plasmaspiegel des Phenazons für eine Hemmung der Schilddrüsensynthese wesentlich zu gering war. Ähnlich dürfte der maximale Phenylbutazonspiegel zwei bis drei Stunden nach einer oralen Phenylbutazongabe von 200 Milligramm für eine Hemmung der Schilddrüsensynthese zu gering sein. Eine Strumabildung unter einer langfristigen oralen Applikation von 200 Milligramm Phenylbutazon widerspricht dieser Auffassung nicht, da der Plasmaspiegel nach einer mehrmaligen Phenylbutazonapplikation ansteigt, die individuelle Ansprechbarkeit

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ-Anteil(%) am Gesamtradiojodge- halt pro Liter Serum 48 Stunden n.d. Radiojodgabe vor nach Applikationsbeginn	
15	33	Veget. Labilität	600	13	63	46
	51	Bronchitis	600	14	50	92
	52	Angina pectoris	800	17	50	50
	56	Spondylose	800	19	90	73
	29	Polyarthritits	1200	20	18	100
	40	Polyarthritits	1200	21	50	66
	53	Veget. Labilität	800	28	73	35

Tab. 75: PBJ-131-Anteil am Gesamtradiojodgehalt pro Liter Serum 48 Stunden nach der Radiojodgabe vor und nach einer oralen Applikation therapeutischer Phenylbutazonmengen über einen Zeitraum von 13 bis 28 Tagen bei euthyreoten Patienten (Klein 1956).

verschieden ist und eine gleichzeitige Wirkung anderer antithyreoidaler Faktoren eine Rolle spielen könnte. Nach einer zwei- bis zehntägigen Applikation von therapeutischen Phenylbutazonmengen konnte dagegen eine Hemmung des thyreoidalen Radiojodumsatzes festgestellt werden. Bei den verwendeten Phenylbutazondosen wurde ein konstanter Plasmaspiegel etwa zwischen zehn und 15 Milligrammprozent erreicht (Burns u.M. 1953, Brodie u.M. 1954, Linsk u.M. 1957). Es ist daher anzunehmen, daß es bei diesen Plasmaspiegeln zumindest eine zeitlang zu einer Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese kommt. Dabei ist die Höhe der konstanten Plasmaspiegel unabhängig von einer oralen oder intramuskulären Applikationsform (v. Rechenberg u.M. 1961). Entsprechend wurde auch kein Unterschied in der Hemmung zwischen der oralen und der intramuskulären Verabreichungsform beobachtet (Hulliger u.M. 1957). Natürlich zeigten sich aber individuelle Unterschiede in der Hemmung des Radiojodumsatzes, die wohl auf eine individuell unterschiedliche Höhe der Plasmaspiegel des Phenylbutazons und auf andere Faktoren zurückzuführen sein dürften.

Nach einer längerfristigen Applikation von therapeutischen Phenylbutazondosen konnte bei euthyreoten Patienten und bei euthyreoten Strumaträgerinnen im Mittel keine größeren Veränderungen des prozentualen Anteils des PBJ-131 am Gesamtradiojodgehalt pro Liter Serum beobachtet werden. Soweit Beobachtungen vorliegen, wurden durchschnittlich auch keine wesentlichen Veränderungen der thyreoidalen Radiojodaufnahme, des PBJ und des Grundumsatzes

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Diagnose	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ-131-Anteil am Ge- samtradiojodgehalt pro Liter Serum 48 Stunden n.d. Radiojodgebe vor nach Applikationsbeginn (%)
16	45	Struma	600	8	75 80
	33	Struma	600	10	76 34
	58	Struma	1200	13	72 90
	28	Struma	600	20	45 43
	40	Struma	600	24	59 50

Tab. 76: PBJ-131-Anteil am Gesamtradiojodgehalt pro Liter Serum 48 Stunden nach der Radiojodgebe vor und nach einer oralen Applikation therapeutischer Phenylbutazonmengen über einen Zeitraum von acht bis 24 Tagen bei euthyreoten Strumaträgerinnen (Klein 1956).

festgestellt. Da die verabreichten Phenylbutazon Dosen aber für eine Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese ausreichten, ist anzunehmen, daß es bei diesen Fällen bereits zu einer Normalisierung der Hormonproduktion in der Schilddrüse gekommen ist. Bei einem Patienten (Prob.-Nr. 8), der noch nach 18 Monaten eine Hemmung des thyreoidalen Radiojodumsatzes unter einer oralen Applikation von täglich 200 Milligramm Phenylbutazon zeigte, könnte auch eine verminderte TSH-Reserve vorgelegen haben. Ein Zeitraum von 24 Stunden genügte nach Abbruch der Phenylbutazonbehandlung in diesem Fall offenbar, um den Phenylbutazonspiegel im Plasma unter die schilddrüsenwirksame Grenze zu senken.

Bei Hyper- und bei Hypothyreoten liegen leider keine Angaben über den thyreoidalen Radiojodumsatz unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten vor. Doch ist wegen den Gründen, die bei der thyreoidalen Radiojodaufnahmehemmung unter einer Applikation von Phenylbutazon besprochen wurden, bei diesen Fällen mit einer dauernden Hemmung des thyreoidalen Radiojodumsatzes zu rechnen.

c) Radiojodausscheidung durch die Nieren.

Bei Euthyreoten ging die nach einer mehrtägigen Phenylbutazonapplikation beobachtete Erhöhung der Radiojodausscheidung im Harn mit einer entsprechenden Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme einher. Da eine vermehrte Ausscheidung von Jod durch die Nieren unter einer Applikation von Phenylbutazon unbekannt ist (v. Rechenberg 1961), kommt als Ursache für die erhöhte Radiojodausscheidung im Urin die Radiojodaufnahmehemmung in die Schilddrüse in Frage. Diese erhöhte Radiojodausscheidung durch die Nieren spricht auch gegen die Bildung eines Phenylbutazon-

Prob.- Nr.	Pat.- Alter (Jahre)	Phenylbutazon- menge (mg/die)	Appl.- Dauer (Tage)	J-131-Gehalt im Urin 24 Stunden nach der Radiojodgabe in Prozent der verabreichten Radiojoddosis vor nach Applikationsbeginn (%)
20	20	600 + 400	10	17
	17	600 + 400	10	37
	26	600 + 400	10	35
	58	600 + 400	10	12
	44	600 + 400	10	25
	42	600 + 400	10	3
				26
				56,1

Tab. 77: J-131-Gehalt im Urin 24 Stunden nach der Radiojodgabe in Prozent der verabreichten Radiojoddosis bei euthyreoten Patienten vor und nach einer zehntägigen intramuskularen und oralen Applikation von Phenylbutazonosen (Battaglia u.M. 1962).

Jodid-Komplexes im Serum als Ursache für die verminderte Radiojodaufnahme in die Schilddrüse. Es ist daher verständlich, daß mit zunehmender Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme auch eine Normalisierung der renalen Radiojodausscheidung eintrat.

5. Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten im klinischen Experiment.

Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten führte bei Euthyreoten, Hypothyreoten und Hyperthyreoten zu unterschiedlichen Auswirkungen auf die Schilddrüsenhormonsynthese.

Bei Euthyreoten wurde gleich nach Applikationsbeginn von Pyrazolonderivaten noch keine Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des thyreoidalen Radiojodumsatzes beobachtet. Ursache hierfür könnte einerseits sein, daß der schilddrüsenwirksame Plasmaspiegel der Pyrazolonderivate nicht erreicht wurde. Dieser dürfte beim Phenylbutazon etwa dem therapeutischen Plasmaspiegel entsprechen und bei zehn bis 15 Milligrammprozent liegen. Ähnlich dürfte der schilddrüsenwirksame Plasmaspiegel auch für andere Pyrazolonderivate anzusetzen sein. Andererseits könnte bei einer einmaligen Applikation von Pyrazolonderivaten die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse ausreichen, um den intrathyreoidalen Hormonsynthesenblock zu kompensieren und damit eine normale oder sogar etwas erhöhte thyreoidale Radiojodaufnahme zu erreichen. Bei einer mehrtägigen Applikation von Pyrazolonderivaten kam es dagegen zu einem manifesten Hormonsynthesenblock, der über einen Jodrückstau zu einer verminderten Radiojodaufnahme in die Schilddrüse, zu einer vermehrten renalen Radiojodausscheidung und zu

einem verminderten thyreoidalen Radiojodumsatz führte. Da aber gleichzeitig keine Zeichen eines verminderten peripheren Schilddrüsenhormonspiegels auftraten, konnte die Schilddrüse offenbar durch die thyreotrope Stimulation ihre Hormonreserven im Kolloid mobilisieren. Bei einer längeren Applikation von Pyrazolonderivaten kann der teilweise intrathyreoidale Hormonbildungsblock wohl durch die anhaltende thyreotrope Stimulation funktionell überwunden werden, was sich in einer Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme, der renalen Radiojodausscheidung sowie des thyreoidalen Radiojodumsatzes ausdrückte. Dafür spricht auch, daß durch eine exogene Zufuhr von Thyreotropin die antithyreoidale Wirkung des Phenylbutazons unterdrückt werden konnte. Reicht die funktionelle Stimulierung der Schilddrüse für eine Normalisierung der Schilddrüsenhormonsynthese allerdings nicht aus, so ist es denkbar, daß die thyreotrope Stimulation zu einer Vermehrung des hormonbildenden Gewebes der Schilddrüse führt. Bei einer Verminderung der TSH-Reserve ist es dagegen möglich, daß es zu keiner Überwindung der intrathyreoidalen Hormonsynthesehemmung kommt und damit zur Ausbildung von Zeichen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels.

Bei Hypothyreoten reicht die TSH-Stimulation an sich schon nicht aus, um eine normale Schilddrüsenhormonproduktion zu unterhalten. Bei einer zusätzlichen Hemmung der Hormonsynthese in der Schilddrüse kann diese nicht durch eine vermehrte TSH-Stimulation kompensiert werden. Es dürfte daher sehr schnell zu einem weiteren Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels kommen, was sich in einer Verschlechterung des klinischen Myxödenbildes bemerkbar machte. Bei Hyperthyreoten handelt es sich wahrscheinlich um eine von der hypophysären Stimulation unabhängigen Überproduktion von Schilddrüsenhormonen. Die Hemmung der Hormonsynthese in der Schilddrüse durch Pyrazolonderivate führt daher zu einer Verminderung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels, die nicht durch eine entsprechende TSH-Stimulation wieder ausgeglichen werden kann. Daher kam es bei Hyperthyreoten zu einer dauerhaften Senkung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels und somit zu einer Besserung der thyreotoxischen Erscheinungen.

V. Wirkungen verschiedener Faktoren auf das Schilddrüsen-Hypophysensystem während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten.

In diesem Kapitel soll die Beeinflussung der Schilddrüse durch exogene und endogene Faktoren während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten besprochen werden.

A. Beeinflussung der Schilddrüse durch exogene Faktoren.

Eine äußere Einwirkung auf die Schilddrüsenfunktion kann einmal durch gewisse Begleitmedikamente erfolgen. Zum anderen zeigt die Schilddrüsenfunktion auch eine gewisse landschaftliche Abhängigkeit.

1. Begleitmedikamente.

Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten wurden verschiedentlich auch Kortikosteroide, ACTH, Jod oder Vitamin A verabreicht (Tab. 4).

a) Kortikosteroide und ACTH.

Kortikosteroide und ACTH haben ebenfalls eine ausgezeichnete antirheumatische Wirkung (Hench u.M. 1949 a/b, Knipers 1956, Wydler-Baumann 1956, Boland 1957, Fellinger 1957, Thies 1959). Sowohl in der Klinik als auch im Tierversuch wurde jedoch eine antithyreoidale Wirkung von Kortikosteroiden und ACTH beobachtet.

So kam es bei euthyreoten Patienten und bei Hyperthyreoten unter einer Applikation von ACTH bzw. Kortikosteroiden zu einer Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme (Tab. 78). Außerdem wurde während der Behandlung mit Kortikosteroiden eine Verlängerung der Halbwertszeit des Radiojodgehaltes in der Schilddrüse festgestellt (Sherer u.M. 1956).

Euthyreote und Hyperthyreote zeigten unter einer Applikation von Kortikosteroiden bzw. ACTH eine Senkung des PBJ (Tab. 79), eine Erniedrigung des Grundumsatzes (Tab. 80) sowie eine Erhöhung des Serumcholesterins (Tab. 81). Bei Euthyreoten wurde auch während einer Verabreichung von Kortikosteroiden und ACTH eine Steigerung der renalen Radiojodausscheidung beobachtet (Tab. 82). Schließlich traten während einer Behandlung mit Kortikosteroiden und ACTH Schilddrüsenvergrößerungen auf (Tab. 83).

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appli.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Radiojodauf- nahme (%d.D.)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Euthyreote	10	ACTH	? im	8-33	4-8-Stunden- aufnahme um 77-100 % ver- mindert	Hill u.M. 1950
Hyperthyreote	5	ACTH	? im	?	4-8-Stunden- aufnahme ver- zögert	Hill u.M. 1950
Euthyreote	4	Cortison- acetat	?	14	4-8-Stunden- aufnahme ver- mindert	Hill u.M. 1950
Chron.Rheumat.	7	ACTH bzw. Cortison	? ?	Länge- re Zeit	24-Stunden- aufnahme vermindert	wolfson u.M. 1950, 1951
Rheumatiker	1	Cortison	500 im	4	24-Stunden- aufnahme von 21 auf 3 ver- mindert	Frederickson 1951
Morbus Hodgkin	?	Cortison	?	?	24-Stunden- aufnahme ver- mindert	Jakobson u.M. 1951
Euthyreote	18	Cortison	50-300	?	24-Stunden- aufnahme sig- nifikant ver- mindert	Berson u.M. 1952
Rheumatiker Nephrosen Dermatitiden	7	Cortison- acetat po bzw. im	400-500	Bis 21	24-Stunden- aufnahme durch- schnittlich um 50 % vermindert	Frederickson u.M. 1952
Morbus Hodgkin	5	Cortison	Bis 200	Bis 75	24-Stunden- aufnahme ver- mindert	Straus u.M. 1952
Euthyreote	6	Cortison	150-250	3	1-Stundenauf- nahme von 3,9 auf 2,1 ver- mindert ($p < 0,01$)	Zingg u.M. 1953
Euthyreote	6	Prednison	20-50	5-35	24-Stunden- aufnahme ver- mindert	Sherer u.M. 1956
Euthyreote	2	Prednisolon	30-50	2-38	24-Stunden- aufnahme ver- mindert	Sherer u.M. 1956
Hyperthyreote	17	Prednisolon	60	7	24-Stunden- aufnahme sig- nifikant ver- mindert	Wikholm u.M. 1963
Hyperthyreote	5	Prednison	Bis 160	Mehre- re Mo- nate	24-Stunden- aufnahme nor- malisiert	Werner S.C. u.M. 1965

Tab. 78: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei Euthyreoten bzw. Hyperthyreoten unter einer Applikation von therapeutischen Dosen ACTH, Cortison, Prednison oder Prednisolon.

Beim Normaltier wurde während einer Applikation von Kortikosteroiden oder ACTH ebenfalls eine Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme beobachtet (Tab. 84). Beim hypophysektomierten Tier fand sich außerdem bei einer

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	PBJ im Serum (Gamma%)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Euthyreote	8	ACTH	? im	8-33	Vermindert	Hill u.M. 1950
Euthyreote	2	Cortison- acetat	? -	14	Leicht ver- mindert	Hill u.M. 1950
Gesunde, Kolla- genosen	?	Cortison ACTH	100 100	7-10	Vermindert	Hardy u.M. 1950
Rheumatismus	7	ACTH bzw. Cortison	? ?	Länge- re Zeit	Unter 4,0	Wolfson u.M. 1950
Rheumatismus	1	Cortison	100	10	Von 6,4 auf 1,6 vermin- dert	Perera u.M. 1951
Rheumatismus	1	Cortison	500 im	4	Von 5,9 auf 2,2 vermin- dert	Frederickson u.M. 1951
Rheumatiker Nephrotiker Dermatitiker	7	Cortison- acetat po bzw. im	400-500	Bis 21	Verminderung zwischen 12 und 60 %	Frederickson u.M. 1952
Hyperthyreose	1	Cortison	500 po	7	Von 22,5 auf 17,1 vermin- dert	Frederickson u.M. 1952
Rheumatiker	17 12	Cortison ACTH	Große Dosen im	Mehre- re Wo- chen	Vermindert, bei 9 zwi- schen 3,4 u. 1,5	Greenman u.M. 1956
Euthyreote	6	Prednison	30-50	21-28	Verminderung	Sherer u.M. 1956
Euthyreote	2	Prednisolon	40-60	6-38	Verminderung	Sherer u.M. 1956
Hyperthyreote	17	Prednisolon	60 po	7	Leichte Ab- nahme	Wikholm u.M. 1963
Hyperthyreote	5	Prednison	Bis 160	Mehre-Normalisie- re Mo.rung		Werner S.C. u.M. 1965
Hyperthyreote, Euthyreote	5	Prednison	10- 100	14- 609	Verminderung	Oppenheimer u.M. 1966

Tab. 79: PBJ im Serum bei Euthyreoten bzw. Hyperthyreoten unter einer Applikation von therapeutischen Dosen ACTH, Cortison, Prednison oder Prednisolon.

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz (%)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Hyperthyreote	3	NNR-Extrakt	12-24 ccm po	90-120	Vermindert	Marine u.M. 1930
Hyperthyreote	1	NNR-Extrakt	5-6 ccm iv	30	Vermindert	Harrop u.M. 1932
Rheumatismus	?	ACTH bzw. Cortison	? 100	Länge- re Zeit	Senkung auf unter -15	Wolfson u.M. 1950
Rheumatismus	1	ACTH	100	12	Von +22 auf 0 vermindert	Sprague u.M. 1950
Rheumatismus	1	Cortison	100	10	Von +16 auf -3 vermindert	Sprague u.M. 1950

Tab. 80: Grundumsatz bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten unter einer Applikation von NNR-Extrakt, ACTH oder Cortison.

gleichzeitigen Verabreichung von Kortikosteroiden und TSH eine Hemmung der TSH-bedingten thyreoidalen Radiojodaufnahmeerhöhung (Tab. 85). Beim Normaltier zeigte sich auch eine Verlängerung der Halbwertszeit des Radiojodde-

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Serumchole- sterin (mg%)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Chron. Erkrank- ungen	21	ACTH	700- 6075 gesamt	9-172	Erhöhung um ca 33 %	Adlersberg u. M. 1950
Chron. Erkrank- ungen	26	Cortison	510- 7200 gesamt	6-105	Erhöhung um ca 20 %	Adlersberg u. M. 1950
?	18	Cortison	600- 3200 gesamt	6-31	Erhöhung um ca 19 %	Adlersberg u. M. 1951
?	16	ACTH	800- 3800 gesamt	8-70	Nach einer Abnahme um 7 % Zunahme um ca 11 %	Adlersberg u. M. 1951
Rheumatismus, Nephrosen, Dermatitiden	4	Cortison- acetat po bzw. im	400- 500	Bis 21	Erhöhung um 8-42 %	Frederickson u.M. 1952
Rheumatismus	4	Cortison, Cortison- acetat	74-100 86-104	67-130 25-69	Leichte Er- höhung	Sprague u.M. 1950
Euthyreose	4	Prednison	20-80	Bis 57	Erhöhung	Sherer u.M. 1956
Euthyreose	1	Prednisolon	20-80	Bis 39	Erhöhung	Sherer u.M. 1956
Rheumatismus	4	Prednison	?	?	Erhöhung	Seidel 1961

Tab. 81: Serumcholesterin bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten unter einer Applikation von therapeutischen Dosen ACTH, Cortison, Prednison oder Prednisolon.

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Renale Ra- diojodauss- scheidung (% d.appl.D.)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Euthyreose	2	Cortison	100-300	Bis mehrere Wo- denausschei- chen dung	Erhöhung der 24-Stun- denausschei- dung	Berson u.M. 1952
Gesunde, Rheumatiker, Gichtkranke	7	ACTH Cortison	100-200 200	10-16	Erhöhung der 48-Stun- denausschei- dung	Kuhl u.M. 1952

Tab. 82: Renale Radiojodausscheidung bei Gesunden und bei Patienten mit verschiedenen Krankheiten unter einer Applikation von therapeutischen Dosen ACTH oder Cortison.

haltes der Schilddrüse (Verzar u.M. 1951, Myant u.M. 1953).

Außerdem kam es beim Normaltier unter dem Einfluß von Kortikosteroiden zu einer Verminderung des PBJ im Serum (Tab. 86). Sowohl beim Normaltier als auch beim hypophys-aktomierten Tier wurde eine Erniedrigung des Oxydationsstoffwechsels während der Verabreichung von Kortikosteroiden beobachtet (Tab. 87). Beim Normaltier und

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- dauer (Tage)	Schilddrüsen- größe	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Rheumatiker	1	Cortison	75	Unter 100	Vergrößert	Boland u.M. 1951
?	?	Cortison	?	Länge- re Zeit	Vergrößerung von normalen Schilddrüsen und von Stru- men	Heni 1960
Rheumatiker	?	Kortiko- steroid	?	?	Strumabildung	Seidel 1961
Rheumatiker (Kind)	1	ACTH	20 I.E.	8 x	Vergrößerung einer Struma	Beyer 1966
Rheumatiker (Kinder)	11	Kortiko- steroid	5-10/ qm K0	Bis 350	Vergrößerung von normalen Schilddrüsen	Beyer 1966
Rheumatiker	2	Prednison	2,5- 7,5	4-5 Jahre	Vergrößerung von Strumen	Heidelmann 1966
	4	Prednison	5-30	Über 5 Jahre		
Rheumatiker	1	Prednison Depot ACTH	5-30	ca 75 inner- halb v. 165	Bildung einer euthyreoten Struma	Bernt 1967

Tab. 83: Schilddrüsenvergrößerungen bei vorwiegend rheumatischen Patienten unter einer Applikation von therapeutischen Dosen ACTH, Cortison oder Prednison.

beim hypophysektomierten Tier fand sich eine Erhöhung der renalen Radiojodclearance unter einer Verabreichung von Kortikosteroiden (Tab. 88). Außerdem wurde unter einer Gabe von Cortison eine Zunahme des Schilddrüsengewichtes bemerkt (Tab. 89). Histologisch wurde beim Normaltier nach einer Applikation von Kortikosteroiden eine Aktivierung der Schilddrüse festgestellt (Tab. 90). Dagegen zeigten auch die peripheren Betazellen im Hypophysenvorderlappen eine Zunahme ihrer Aktivität unter der Einwirkung von Cortison auf das Normaltier (Tab. 91). Dagegen konnte durch Kortikosteroide sowohl beim normalen als auch beim hypophysektomierten Tier keine Hemmung von exogen zugeführtem Thyreotropin erreicht werden (Oehme 1936, Halmi 1952).

In der Rheumatherapie wurde bei einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon und Kortikosteroiden eine Verstärkung des antithyreoidalen Effektes des Phenylbutazons beobachtet. So waren bei rheumatischen Kindern die maximalen Strumagrößen unter einer täglichen Verabreichung von konstanten Phenylbutazondosen zwischen 300 und 600 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und konstan-

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg)	Appl.-dauer (Tage)	Thyreoidale 24-Stunden-Radiojodaufnahme (% d. appl. D.)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	10	0	0	0	9,1/100 g Schilddrüse	Money u.M. 1950
	10	Cortison	5	10	5,9/100 g Schilddrüse	
Ratte	10	0	0	0	5,94/100 g Schilddrüse	Money u.M. 1950
	10	ACTH	5	10	5,09/100 g Schilddrüse	
Ratte	9	0	0	0	61,3	Money u.M. 1951 a
	11	Cortison	5	10	45,5 p<0,01	
Ratte	7	0	0	0	31,2	Money u.M. 1951 a
	8	Cortison	10	10	11,1 p<0,01	
Ratte		0	0	0	58,9	Money u.M. 1951 a
		ACTH		10	44,5 p<0,01	
Ratte	5	0	0	0	13,2	Perry 1951
	5	Cortison	2,5	7	9,2	
Ratte	5	0	0	0	13,2	Perry 1951
	5	ACTH	8		9,0	
Ratte	3	0	0	0	Vermindert	Verzar u.M. 1951
	3	Cortison	5			
Ratte	3	0	0	0	Vermindert	Verzar u.M. 1951
	3	NNR-Extr.	1 ccm			
Ratte	20	0	0	0	33,2	Soffer u.M. 1951
	19	ACTH	5	4	20,9	
Ratte	8	0	0	0	Verminderung um 12 %	Albert u.M. 1952
	8	Cortison	2	5		
Ratte	8	0	0	0	Verminderung um 0,2 %	Albert u.M. 1952
	8	ACTH	2	5		
Ratte	?	0	0	0	Signifikante Verminderung	Jodansky u.M. 1954
	?	Cortison	1-2	13		
Hühnchen	13	0	0	0	2,4	Shellaberger 1954
	13	Cortison	10	1	1,2 (5 Stunden)	
Ratte	5	0	0	0	Teilweise vermindert	Fellinger u.M. 1953
	5	Cortison	1-5	7		
Kaninchen	10	0	0	0	24,32	Mikhailov 1966
	10	ACTH	?	?	11,58 p<0,01	
Kaninchen	7	0	0	0	19,7	Mikhailov 1966
	7	Prednison	?	?	10,23 p<0,001	

Tab. 84: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei verschiedenen Tieren vor und nach einer Applikation von ACTH oder Kortikosteroiden.

ten Kortikosteroiddosen zwischen fünf und zehn Milligramm gegenüber der alleinigen Behandlung mit den entsprechenden Phenylbutazonmengen erhöht (Beyer 1966, Abb 1). Außerdem traten bei 24 Prozent von insgesamt 96 mit konstanten Phenylbutazonmengen zwischen 300 und 600 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche behandelten Kindern eine Struma auf, während unter einer zusätzlichen Behandlung mit konstanten Kortikosteroidmengen zwischen fünf und zehn Milligramm von 80 Kindern 39 Prozent einen Kropf zeigten (Beyer 1966). Ähnlich wurde bei rheumatischen Kindern unter einer Applikation von Phenylbutazon oder Phenylbutazon plus Amidopyrin eine Strumaauftritt von

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	Thyreoidale 24-Stunden-Radiojodaufnahme (% d. appl. D.)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Hypophysekt. Ratte	0	TSH	0	0	21,09	Woodbury u.M. 1951
			0,5	Alle 8 Stunden	70,87	
		TSH + ACTH	0,5	Alle 8 Stunden	43,62	
			5	8 x		
Hypophysekt. Ratte	0	TSH	0	0	14,08	Woodbury u.M. 1951
			0,5	Alle 8 Stunden	60,37	
		TSH + Cortison	0,5	Alle 8 Stunden	30,91	
			8	8 x		
Hypophysekt. Ratte	0	TSH	0	0	Normal	Paschkis u.M. 1952
		TSH	?	?	Erhöht	
		TSH + Cortison	?	?	Verminderung der TSH-bedingten Erhöhung	
			?	?		

Tab. 85: Thyreoidale 24-Stunden-Radiojodaufnahme bei hypophysektomierten Ratten vor und nach einer Applikation von TSH und TSH plus ACTH oder Cortison.

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	PBJ im Serum (Gamma%)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	6	0	0	0	2,5	Bondy u.M. 1952
	6	Cortison	12,5	Nach 4 Stunden	1,7 p<0,05	
Ratte	6	0	0	0	2,7	Bondy u.M. 1952
	6	Cortison	37,5	Nach 4 Stunden	0,8 p<0,01	

Tab. 86: PBJ im Serum bei Ratten vor und nach einer Applikation von Cortison.

etwa 25 Prozent festgestellt, während bei einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon und Kortikosteroiden eine Kropfhäufigkeit von über 41 Prozent auftrat (Schultze-Rhonhof u.M. 1964).

Dagegen konnte bei sechs Ratten die durchschnittliche Hemmung der Radiojodaufnahme pro 10 Milligramm Schilddrüse von 72 Prozent unter einer einmaligen intraperitonealen Applikation von 50 Milligramm Phenylbutazon pro Kilogramm Körpergewicht durch eine zusätzliche intraperitoneale Verabreichung von 1,25 Milligramm Prednisolon pro Kilogramm Körpergewicht nicht weiter signifikant gesenkt werden (Gaitonde u.M. 1964).

b) Jod.

Anorganische bzw. organische Jodverbindungen sind als Mittel gegen toxische Gummata, Pilzerkrankungen, Hypertonie, Arteriosklerose, Asthma, Bronchitis und anderes

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	Oxydationsstoffwechsel (Q-02)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	?	NNR-Pulver	? po	?	Geringe Senkung des Sauerstoffverbrauches	Shinobe 1932
Meerschweinchen	?	NNR-Extr. (Cortidyn)	2 ccm sc	17	Abnahme um 15 %	Oehme 1936
Hypophysekt.	10	0	0	0	4,01 (Leber)	Krüskenper
Ratte	7	Cortison	10 sc		2,82 p<0,001	1955 b
Hypophysekt.	10	0	0	0	4,01 (Leber)	Krüskenper
Ratte	9	ACTH	10 E	10	2,69 p<0,001	1955 b

Tab. 87: Oxydationsstoffwechsel beim normalen und hypophysektomierten Tier vor und nach einer Applikation von NNR, Cortison oder ACTH.

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	Renale Radiojodausscheidung	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	?	Cortison	?	?	Erhöht	Woodbury u.M. 1954
Hypophysekt.	?	ACTH	?	?	Erhöht im Durchschnitt	Paris u.M. 1955
Ratte						
Hund	6	Cortison	1,25/kg	7	Beschleunigt	Takeda 1964

Tab. 88: Renale Radiojodausscheidung bei normalen und hypophysektomierten Tieren unter einer Applikation von ACTH oder Cortison.

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	Schilddrüsengewicht (mg)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	10	0	0	0	6,8/100 g KG	Money u.M. 1950
	10	Cortison	5	10	7,7/100 g KG	
Ratte	10	0	0	0	12,8	Winter u.M. 1950
	10	Cortison	3	32	15,6	
Ratte	9	0	0	0	6,9	Money u.M. 1951 a
	11	Cortison	5	10	7,6	
Ratte	?	Cortison	1-2	43	Signifikante Zunahme/100 g KG	Bodansky u.M. 1954
Meerschweinchen	19	0	0	0	13,5/100 g KG	Bodlund u.M. 1954
	19	Cortison-acetat	10	10	15,8/100 g KG	
Ratte	7	0	0	0	8,4	Halmi u.M. 1952
	15	Cortison	2	33	10,4	
Ratte	7	Cortison	1-20/kg	7	Zunahme	Krüskenper u.M. 1959
	7		kg kg			

Tab. 89: Schilddrüsengewichte bei Nagetieren vor und nach einer Applikation von Cortison.

weit verbreitet (Klein 1967c). Selbst Rheumamittel können jodhaltige Verbindungen enthalten (Edmunds 1955). Unter einer Applikation von jodhaltigen Substanzen wurde aber sowohl beim Menschen als auch beim Tier ein antithyreoidaler Effekt beobachtet.

Bei Euthyreoten und Hyperthyreoten kam es unter einer Applikation von Jod zu einer Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme (Tab. 92). Außerdem wurde bei euthyreoten und Hyperthyreoten während einer Verabreichung von Jod

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tagesdosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	Histologie der Schilddrüse	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	10	0	0	0	Erhöhung des Follikel-epithels, Verminderung des Kolloids	Higgins u.M. 1951
	5	Cortison-acetat	2	12		
Ratte	12	Cortison	5	20	Kleine Follikel, Erhöhung des Follikel-epithels, Verminderung des Kolloids	Halimi u.M. 1952
	15	Cortison	2	83		
Ratte	?	0	0	0	Signifikante Erhöhung der Follikel-epithelzellhöhe	Catz u.M. 1953
	?	Cortison-acetat ip	5	15		
Meerschweinchen	19	0	0	0	Mittlere Follikelzellhöhe 4,16	Bodlund u.M. 1954
	19	Cortison-acetat	10	10	4,55 p<0,05	

Tab. 90: Histologie der Schilddrüse bei Nagetieren unter einer Applikation von Cortison.

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tagesdosis (mg)	Appl.-Dauer (Tage)	Histologie der Hypophyse	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte	7	0	0	0	Vergrößerung der peripheren Betazellen, Vermehrung der Delta-zellen im Vorderlappen	Halimi u.M. 1952
	12	Cortison	5	20		
Ratte	7	0	0	0	Vergrößerung der peripheren Betazellen, abnorm viele vakuolisierte Betazellen im Vorderlappen	Halimi u.M. 1952
	15	Cortison	2	83		

Tab. 91: Histologie der Hypophyse bei Ratten unter einer Applikation von Cortison.

eine Hemmung der organischen Bindung von Radiojod in der Schilddrüse festgestellt (Rubinstein u.M. 1957, Oppenheimer u.M. 1961, Klein 1967c). Bei Hyperthyreoten ging durch eine Jodmedikation das BEJ im Serum zurück (Oberdisse 1967b). Desgleichen wurde bei Euthyreoten und Hyperthyreoten unter einer Verabreichung von Jod eine Senkung des Grundumsatzes (Tab. 93), ein Anstieg des Serumcholesterins (Tab. 94) und klinische Zeichen einer Schilddrüsenhemmung (Tab. 95) beobachtet. Schließlich kam es unter Jodgaben zu Schilddrüsenvergrößerungen (Tab. 96).

Beim Normaltier wurde unter einer Applikation von Jod

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidale 24- Stunden-Radio- jodaufnahme (% d.appl.Dosis)	Autor, Jahr der Veröf- fentlichung
Morbus Base- dow	5	Jodid	0,1- 500	1	Normalisierung bzw. Verminder- ung	Childs u.M. 1950
Rheumatiker + Colon-Ca	1	KJ	2000	Über 9 Jahre	6,0	Morgans u.M. 1953
		0	0	10	87,3	
Asthma	1	NaJ	7500	Zuletzt alle 4 Stunden über 4 Jahre	1,7	Morgans u.M. 1953
		0	0	9	79	
		0	0	18	65	
Euthyreote	64	KJ	100- 200 Jodid	1	Vermindert	Feinberg u.M. 1959
Morbus Base- dow	23	KJ	100- 200 Jodid	1	Vermindert	Feinberg u. M. 1959
Akromegalie	1	KJ ₀₃	900 Jodid	1	2	Klein u.M. 1959
Asthma	1	Jodhaltiges Pulver	?	18 Jah- re	0	Klein u.M. 1959
Gastritis	1	Jodhaltiges Präparat	?	7	4	Klein u.M. 1959
?	1	KJ	3000	276	2	Ezrin u.M. 1961
Bronchial- Asthma	1	Gesättigte KJ-Lösung Jodid	30 Tr. 1300	3 Jah- re 8 Mona- te	1,3	Oppenheimer u.M. 1961
Gesunde	2	KJ	1,8 Jodid	14	Verminderung um 33 bzw.48 %	Cuddihy 1966
	2	KJ	4,2 Jodid	14	Verminderung um 62 bzw.69 %	
Rheumatiker	1	Alphidine	90 Jod	12 Jah- re	1-Stundenauf- nahme 2,5	Murray u.M. 1967
		0	0	8	61,6	
		0	0	15	74,6	

Tab. 92: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei verschiedenen Patienten unter einer Applikation von Jod.

ebenfalls eine Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme beobachtet (Tab. 97). Außerdem wurde bei Tieren während einer Verabreichung von Jod eine Hemmung der organischen Bindung von Radiojod in der Schilddrüse festgestellt (Tab. 98).

Während einer gleichzeitigen Applikation von Pyrazolonderivaten und Jod wurde beim Menschen eine Steigerung der antithyreoidalen Wirkung der Pyrazolonderivate beobachtet. So trat bei einem 58-jährigen Rheumatiker, bei dem sich eine Struma während einer Behandlung mit Phenylbutazon und Amidopyrin entwickelte, eine abermalige starke Vergrös-

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz (%)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Morbus Base- dow	1	Jodlösung 0	30 Tr. 0	18-92 0	-25 bis -30 +49 bis +52	Haines 1928
Euthyreote Struma	?	Jod	?	?	Erniedrigung auf subnor- male Werte	Martin 1927
Morbus Base- dow	6	Jodverbin- dungs-Lö- sung	1/5-90 Tr.	Ca 45- 427	Normalisie- rung	Thompson u.M. 1930
Euthyreote Struma	1	Lugolsche Lösung	?	61	-21	Hurxthal 1945
Euthyreote Struma	1	Lugolsche Lösung	?	7 Jah- re	-33	Bell 1952
Bronchial- Asthma	2	KJ	?	4 bzw. 5 Jah- re	-18 bzw. -35	Bell 1952
Rheumatiker + Colon-Ca	1	KJ 0 0	2000 0 0	Über 9 ? Jahre 5 21	? -15 -2	Morgans u.M. 1953
Asthma	1	NaJ 0	7500 0	Zuletzt alle 4 Stunden über 4 Jahre 21-28	-21 Normal	Morgans u.M. 1953
Asthma	1	Gesättigte KJ-Lösung 0	10 Tr. 0	Ca 3 Jahre ?	-29 -5	Skaggs u.M. 1956
Asthma	9	Hypoiodi- ge Säure KJ	8-15 ml 1500	2-5 Jahre 5 Jah- re	durchschnitt- lich -12 -30	Turner u.M. 1956
	1	Lugolsche Lösung	30 Tr.	3 Jahre	-3	
Asthma bron- chiale	1	KJ 0	2500 0	? 14	-20 +5	Nixon 1957
Emphysem	1	KJ 0	1500 0	15 Mo- nate 30	-32 -12	Burrows u.M. 1960
Asthma, Bronchitis	5	Jodid	?	13 Mo- nate bis 7 Jahre	-5 bis -22	Paris u.M. 1960

Tab. 93: Grundumsatz bei verschiedenen Patienten während und nach einer Applikation von Jod.

serung der Schilddrüse unter einer zusätzlichen Verabreichung von täglich bis zu fünf Tropfen Lugolscher Lösung und Dijodtyrosin auf, verbunden mit Heiserkeit, gedunsenem Gesicht und allgemeiner Trägheit (Brakier 1961). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß das Antiasthmamittel Felsol^R ebenfalls eine antithyreoidale Wirkung entfalten kann. Eine Portion Felsol enthält unter anderem 768 Milligramm Phenazon, 97 Milligramm Phenacetin, 100 Milligramm Coffein sowie eine Verbindung aus 18 Milli-gramm Phenazon und 12 Milligramm Jod (Jodopyrin)

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Serumchole- sterin (mg%)	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Euthyreote Struma	1	Lugolsche Lösung	?	61	432	Hurxthal 1945
Bronchial- asthma	1	KJ	?	5,5 Jahre	332	Bell 1952
Euthyreote Struma	1	Lugolsche Lösung	?	7 Jah- re	253	Bell 1952
Rheumatismus + Colon-Ca	1	KJ	2000	Über 9 Jahre	370	Morgans u.M. 1953
		0	0	21	200	
Bronchiektasen	1	Lipiodol		1 x	?	Raben 1953
		0	0	365	405	
Asthma	1	NaJ	7500	Zuletzt alle 4 Stunden über 4 Jahre	300	Morgans u.M. 1953
		0	0	21-28	150	
Asthma	1	Gesättigte KJ-Lösung	10 Tr.	Ca 3 Jahre	417	Skaggs u.M. 1956
Bronchial- Asthma	1	KJ	2500	?	381	Nixon 1957
		0	0	14	236	
Lungenemphysem	1	KJ	1500	15 Mo- nate	320	Burrows u.M. 1960
		0	0	30	275	
Bronchial- Asthma	1	Gesättigte KJ-Lösung	30 Tr.	3 Jah- re	362	Oppenheimer u.M. 1961
		Jodid	1300	8 Mo- nate		
		0	0	122	267	

Tab. 94: Serumcholesterin bei verschiedenen Patienten während und nach einer Applikation von Jod.

(Morgans u.M. 1959, Pasternak u.M. 1969). Unter einer Applikation sowohl von Felsol als auch von Jodopyrin wurde eine Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme festgestellt (Tab. 99). Außerdem kam es unter einer Verabreichung von Felsol und Jodopyrin zu einer Hemmung der organischen Bindung des Radiojodes in der Schilddrüse (Tab. 100). Daneben wurde während einer Felsol-applikation ein erniedrigter Grundumsatz (Hydowitz u.M. 1956, Rubinstein u.M. 1957, Ezrin u.M. 1961), ein erhöhter Serumcholesterinspiegel (Hydowitz u.M. 1956, Rubinstein u.M. 1957) und klinische Hypothyreosezeichen (Tab. 101) beobachtet. Schließlich kam es unter einer Felsoleinnahme auch zu Schilddrüsenvergrößerungen (Tab. 102). Beim Tier wurde unter einer gleichzeitigen Applikation von Phenazon und Jod ebenfalls eine gegenseitige Verstärkung des antithyreoidalen Effektes beobachtet. So zeigten sechs Ratten drei Stunden nach einer intraperitonealen Applikation von 35 Milligramm Phenazon und zwei

Stunden nach einer intraperitonealen Radiojodgabe keine Änderung der durchschnittlichen thyreoidalen Radiojodaufnahme oder des mittleren intrathyreoidalen Radiojodumsatzes gegenüber den kontrollierten Werten (Pasternak u.M. 1969). Zwei Stunden nach einer intraperitonealen Applikation von 25 μg Jodid und des Radiojodes wurde durchschnittlich bei sechs Ratten zwar eine leichte Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme festgestellt, aber keine Hemmung der organischen Bindung des aufgenommenen Radiojodes. Drei Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 35 Milligramm Phenazon und zwei Stunden nach der intraperitonealen Applikation von 25 μg Jodid zusammen mit der Radiojoddosis war die thyreoidale Radiojodspeicherung signifikant herabgesetzt, das Verhältnis von Monojodtyrosin zu Dijodtyrosin angewachsen und der prozentuale Anteil des Radiojodes am Thyroxin vermindert. Zwei Stunden nach einer intraperitonealen Gabe von 20 μg Jodid mit der Radiojoddosis und drei Stunden nach einer intraperitonealen Applikation von fünf, zehn, 20 oder 35 Milligramm Phenazon ergab sich im Durchschnitt bei je sieben Ratten ein mit der Phenazondosis zunehmender antithyreoidaler Effekt, der sich in einer ansteigenden Hemmung der organischen Bindung des Radiojodes in der Schilddrüse, einem Anwachsen des Verhältnisses von Monojodtyrosin zu Dijodtyrosin und in einer Abnahme des Radiojodthyroxins in der Schilddrüse äußerte. Ähnlich zeigte sich drei Stunden nach einer intraperitonealen Verabreichung von 35 Milligramm Phenazon und zwei Stunden nach einer intraperitonealen Verabreichung von Null bis 100 μg Jodid mit der Radiojodmenge eine Abnahme der thyreoidalen Radiojodaufnahme, der organischen Radiojodbindung und des Radiojodthyroxins in der Schilddrüse von sieben Ratten gegenüber den Kontrollen. Die organische Bindung des Radiojodes war bei 24 μg am größten und nahm mit zunehmender Jodidmenge signifikant ab.

c) Vitamin A.

In der Rheumatherapie findet Vitamin A bei der psoriatischen Arthritis und gelegentlich beim Morbus Still Anwendung (Benedek 1962, Schattenkirchner 1970). Unter

Diagnose	Fat.- Zahl	Medikation	Fakes- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Klinische Hypo- thyreosezeichen	Aut.-, Jahr der Ver- öffentli- chung
Bronchialasthma	1	KJ	?	4 Jahre	Fettleibigkeit geistige Träg- heit, Schläfrig- keit	Beil 1952
Rheumatismus, Colon-Ca	1	KJ	2000	über 9 Jahre	Fahles, geschwol- lenes Gesicht, trockene, kalte, raue Haut, langsame Sprache	Morgans u. M. 1953
Asthma	1	NaJ	7500	Zuletzt alle 1 Stunden der, über 4 Jahre	Lethargie, Ge- schwollene Li- der, Beinodeme, raue, kalte Haut	Morgans u. M. 1953
Asthma	1	Gesättigte KJ-Lösung	10 fr.	Ca 3 Jahre	Haut und Haar trocken, Lid- odeme, schütte- res Haar, leich- te Fußodeme	Skaggs u.M. 1956
Asthma	3 1 3	Hypo-Jodige Säure Lugolsche Lösung KJ	10-15 ml 30 Tr. 236- 1500	2,5-2,5 Jahre 3 Jah- re 2-5 Jahre	Klinische Hypo- thyreosezeichen	Turner u.M. 1956
Bronchial- asthma	1	KJ	2500	?	Geschwollenes Gesicht, heise- re Stimme	Nixon 1957
Emphysem	1	KJ	1500	15 Mo- nate	Geschwollenes Gesicht, trok- kene Haut, lang- same Sprache, Trägheit	Burrows u. M. 1960
?	1	0 KJ	0 3000	30 275	Klinisch o.B. Fettleibigkeit, Lethargie, dik- ke Augenlider, trockene Haut, Heiserkeit, tie- fe Stimme	Ezrin u.M. 1961
Bronchial- asthma	1	KJ-Lösung Jodid 0	30 Tr. 1300 0	3 Jah- re 8 Mona- te . . 122	Periorbitales Ödem, trockene Haut, schatte- res Haar, Ver- lust der later- alen Augenbrau- en, heisere Stim- me, Reflexe ver- langsamt keine Hypothy- reosezeichen	Oppenheimer u.M. 1961
Rheumatismus	1	Alphidine	90 Jod	12 Jah- re	Klinische Hypo- thyreosezeichen mit Haar- und Stimmveränderun- gen	Murray u.M. 1967

Tab. 95: klinische Hypothyreosezeichen bei verschiedenen Patienten unter einer Applikation von Jod.

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Schilddrüsen- größe	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Euthyreote Struma	1	Lugolsche Lösung	?	61	Vergrößerung der Struma	Hurxthal 1945
Bronchial- asthma	2	KJ	?	4-5 Jahre	Zunahme auf Größe II, diffus, fest	Bell 1952
Asthma	1	Jodid	?	15 Mo- nate	Zunahme auf Größe II, diffus, weich	Bell 1952
		0	0	61	Verkleinerung auf die Hälfte	
		0	0	275	Nicht mehr tast- bar	
Asthma	1	NaJ	7500		Zuletzt Leicht tast- alle 4 und sichtbar, 1953	Morgans u.M. 1956
		0	0	21-28 Jahre	Stunden diffus, äußerst fest, gut be- weglich Nicht mehr tastbar	
Asthma	13	Hypoiodige Säure, KJ, Lugolsche Lösung	?	2-5 Jahre	Vergrößerun- gen II-V	Turner u.M. 1956
Bronchial- asthma	1	KJ	2500	?	Vergrößerung diffus, weich	Nixon 1957
		0	0	14	Halsumfangab- nahme um 2,5 cm	
Emphysem	1	KJ	1500	15 Mo- nate	Kleiner Kno- ten am Isthmus	Burrows u.M. 1960
Asthma bron- chiale, Bron- chitis	5	Jodid	?	13 Mo- nate bis 7 Jahre	3-fache Ver- größerung, diffus, teils fest, teils weich	Paris u.M. 1960
Bronchial- asthma	1	Gesättigte KJ-Lösung	30 Tr.	3 Jah- re	Vergrößerung diffus	Oppenheimer u.M. 1961
		Jodid	1300	8 Mona- te		
		0	0	4 Mona- te	Verkleine- rung auf die Hälfte	
Rheumatiker	1	Alphidine	90 Jod	12 Jah- re	Feste Ver- größerung mit Halsumfang von 15,0 cm	Murray u.M. 1967
		0	0	8	Halsumfang 14,5 cm	
		0	0	15	13,75 cm	

Tab. 96: Schilddrüsenvergrößerungen bei verschiedenen Patienten während und teilweise nach einer Applikation von Jod.

einer Applikation von Vitamin A wurde jedoch ebenfalls sowohl beim Menschen als auch beim Tier eine antithyreoidale Wirkung beobachtet.

So wurde bei sieben euthyreoten Patienten 21 Tage nach einer täglichen oralen Applikation von 50000 I.E. Vitamin A

Tierspezies	Tier- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Radio- jodaufnahme	autor, Jahr der Veröf- fentlichung
Ratte	10	KJ	119 Jodid	274	Sehr niedrig nach 24 bzw. 48 Stunden	Correa u.M. 1960
Ratte (200-250 g)	Je 5	Nad ip	Bis 500 µg		4-Stundenaufnahme mit zunehmender Joddosis vermindert	Nagataki u. M. 1964

Tab. 97: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei Ratten nach einer Applikation von Jod.

eine Verminderung der thyreoidalen 24-Stunden-Radiojodaufnahme zwischen elf und 57 Prozent bei einem Ausgangswert von 100 Prozent festgestellt (Logan 1957). Bei einem Hyperthyreoten wurde unter einer vierwöchigen Verabreichung von täglich 140000 Einheiten Vitamin A eine Abnahme des Blutjodids gesehen (Falta 1936). Außerdem kam es bei Hyperthyreoten unter einer Verabreichung von Vitamin A zu einer Senkung des Grundumsatzes (Tab. 103) sowie zu einer Erhöhung des Serumcholesterins (Tab. 104). Schließlich wurde bei Hyperthyreoten unter Vitamin-A-Gaben auch eine Besserung der klinischen Hyperthyreosezeichen beobachtet (Tab. 105).

Bei Ratten wurde nach einer fünfeinhalbwöchigen oralen Verabreichung von täglich 0,2, 1,0, 25,0 bzw. 50,0 I.E. Vitamin A eine Erniedrigung der 24-Stunden-Radiojodaufnahme in die Schilddrüse festgestellt (Money u.M. 1951 b). Außerdem wurde im Tierversuch durch Vitamin A eine Senkung des Blutjodidspiegels erreicht (Tab. 106). Beim Tier kam es unter einer Applikation von Vitamin A auch zu einer Senkung des Grundumsatzes (Chevallier 1934, 1936) und zu einer Erhöhung des Serumcholesterins (Tab. 107). Schließlich wurde unter einer Gabe von Vitamin A bei Tieren histologisch eine Schilddrüsenstimulierung beobachtet (Tab. 108).

Bei einer gleichzeitigen Applikation von Vitamin A und Phenylbutazon wurde bei einem Rheumatiker eine Verstärkung des antithyreoidalen Effektes des Phenylbutazons durch Vitamin A beobachtet. So wurde bei einem Patienten mit einer psoriatischen Arthritis, der täglich mit 400 Milligramm Phenylbutazon und drei Milligramm Dexamethason peroral behandelt wurde, nach einer vierwöchigen zusätzlichen Applikation von zweimal 100000 I.E. Vitamin A pro Woche eine Struma festgestellt (Benedek 1962). Vier Wochen nach Abbruch der Phenylbutazonbehandlung war der Kropf trotz Fortsetzung der Vitamin-A-Therapie nicht mehr zu

Tierspezies	Tier- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidaler Radio- jodumsatz	Autor, Jahr der Ver- öffentli- chung
Überlebende Schafschil- drüsen	Je 300 mg	J-127	0,3- 50,3 Gamma	2 Stun- den	Verminderung des thyreoidalen Di- jodtyrosin- und Thyroxingehaltes	Morton u. M. 1944
Ratte (170-240 g)	Je 7 Jod	KJ-131 ip	5-100 Gamma 0,3 Gamma/ g KG	4 Stun- den	4-Stunden-Diradio- jodtyrosin und -Radiojodthyroxin mit zunehmender Dosis abnehmend	Wolff u. M. 1948
Ratte	3 3	Jodid Jodid	0,7/100 g KG	16 23	Organischer Radio- jodgehalt in der Schilddrüse verzö- gert	Brownstone u.M. 1959
Ratte	6	KJ	500	49	Hemmung der orga- nischen Bindung des Radiojodes in den ersten 3-4 Tagen	Galton u.M. 1959
Ratte	Je 5	NaJ ip	Bis 500 µg		Verminderung der organischen Bindung des Radiojodes mit zunehmender Jodkon- zentration	Nagataki u.M. 1964

Tab. 98: Thyreoidaler Radiojodumsatz bei Tieren unter einer Applikation von Jod.

tasten. Etwa einen Monat nach Absetzen der Vitamin-A-Behandlung wurde erneut mit einer Phenylbutazonapplikation von täglich 400 Milligramm begonnen. Nach weiteren vier Monaten wurde auch wieder Vitamin A in der früheren Dosis verabreicht. Vier Wochen danach zeigte sich wieder eine Struma. Nach Absetzen des Vitamin A ging die Struma zurück, aber viel langsamer als nach Abbruch der Phenylbutazonbehandlung. Sieben Monate nach Abbruch der Vitamin-A-Behandlung war der Kropf noch tastbar, nach einem Jahr war er jedoch verschwunden. Siebzehn Monate nach Absetzen des Vitamin A, der Patient nahm immer noch 200 bis 300 Milligramm Phenylbutazon ein, war der Kropf noch nicht wieder aufgetreten. Unter der Applikation von Phenylbutazon war die thyreoidale Radiojodaufnahme nach 24 Stunden 26 Prozent, bei der Strumabildung unter einer Applikation von Phenylbutazon und Vitamin A betrug sie dagegen nur zehn Prozent.

2. Standort.

Beim Menschen wurde eine Beeinflussung der Schilddrüse durch die Landschaft beobachtet. So gibt es Landstriche mit einem gehäuftten Auftreten von blanden Strumen, sog. endemische Strumagebiete. Solche Gebiete mit einer Strumahäufigkeit bis zu 80 Prozent schon unter Jugendlichen sind in Deutschland

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidale Ra- diojodaufnahme (% d. appl. D.)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Allergie der Atmungsorga- ne	1	Felsol ?	3-4 P. 30 Jo- dopyrin	12-15 Jahre	? 13 1-Stunde 29 2-Stunden 31 3 Stunden 35 6 Stunden 32 24 Stunden 8	Hydowitz u. M. 1956
	0		0			
Bronchial- Asthma	1	KJ bzw. Felsol	244 Jodid	6 Jah- re	? 1 24-St. 44,48 St. 28 24-St. 98	Rubinstein u.M. 1957
	0		0			
	0		0			
Asthma	1	Felsol	3 P.	1	24-Stunden 4	Morgans u.M.
		Jodopyrin	90	1	24 Stunden 7	1959
	0		0	25	24 Stunden 18	
?	1	Felsol	125-150 Jodo- pyrin	18 Mo- nate	24 Stunden we- niger als 1	Azrin u.M. 1961
Asthma	1	Rensop (Jodopyrin)	12-36 Jod	4 Jah- re	1 Stunde 5,9 1 Stunde 14,5 1 Stunde 28,4	Murray u.M. 1967
	0		0	3		
	0		0	10		

Tab. 99: Thyreoidale Radiojodaufnahme bei verschiedenen Patienten während und nach einer Applikation von Felsol bzw. Jodopyrin.

Oberbayern, Thüringen, das Allgäu, der Schwarzwald, das Vogtland, die Eifel und das Erzgebirge (Bansi 1955, Haubold 1950, Bergfeld 1951, Erfurth 1951). Kleinere Bezirke, die unter Umständen nur mehrere Dörfer betreffen, finden sich aber auch im Flachland (Klein 1967a). Bei endemischen Strumen wurde eine Erniedrigung des Blutjodids und der täglichen Jodidausscheidung im Harn beobachtet (Lamberg u.M. 1958, 1962, Terpstra u.M. 1959, Stanbury 1960, Ermans u.M. 1961, 1963, Beckers 1962, Choufoer u.M. 1963). Außerdem wurde ein erniedrigter Jodgehalt der Strumen pro Gewichtseinheit auf etwa ein Fünftel festgestellt (Beckers 1962, Beckers u.M. 1963). Teilweise war die thyreoidale Radiojodaufnahme auch erniedrigt (Kühne 1955, Costa u.M. 1957, Lamberg u.M. 1965). Bei endemischen Strumen wurde auch ein erhöhter thyreoidaler Radiojodumsatz gemessen (Grzman u.M. 1961, Beckers u.M. 1961, Lamberg 1965). Das PBJ war jedoch meist normal (Lamberg u.M. 1958, Terpstra u.M. 1959, Stanbury 1960, Beckers 1962). Hypothyreosezeichen konnten klinisch ebenfalls nicht festgestellt werden (Lamberg u.M. 1957, Ermans u.M. 1961, Lamberg u.M. 1962). In endemischen Strumagebieten wurde außerdem bei euthyreoten ohne Struma eine erhöhte thyreoidale Radiojodaufnahme beobachtet (Lichtenhan 1955, Rainer 1958, Bansi 1961).

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Thyreoidaler Ra- diojodumsatz (% d.D./L S.)	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Asthma bron- chiale	1	KJ bzw. Felsol 0	? 0	6 Jah- re 1	? PBJ-131 im Se- rum nach 48 Stun- den 0 PBJ-131 im Se- rum nach 48 Stun- den 0,4	Rubinstein u.M. 1957
Euthyreote Struma	4	Jodopyrin po	5	1	Organisches Ra- diojod 50 Min. nach Radiojodga- be um 27 bis 50 % vermindert	Morgans u.M. 1959
Euthyreote Struma	4	Jodopyrin po	10	1	Organisches Ra- diojod 50 Min. nach Radiojodga- be um 50 bis 100 % vermindert	Morgans u.M. 1959
Euthyreote Struma	1	Jodopyrin po	30	1	Organisches Ra- diojod 50 Min. nach Radiojodga- be um 100 % ver- mindert	Morgans u.M. 1959
Euthyreote Struma	1	Jodopyrin po	60	1	Organisches Ra- diojod 50 Min. nach Radiojodga- be um 97 % ver- mindert	Morgans u.M. 1959
Asthma	1	Jodopyrin	12-36 Jod	4 Jah- re	2 Stunden nach Radiojodgabe u. 1 Stunde nach 400 mg Perchlorat deutl. Verdrängung von Radiojod aus der Schilddrüse Keine Verdrängung von Radiojod	Murray u.M. 1967
		0	0	3		
		0	0	10		

Tab. 100: Thyreoidaler Radiojodumsatz bei verschiedenen Patienten wäh-
rend und nach einer Applikation von Felsol bzw. Jodopyrin.

Die Häufigkeit von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten scheint ebenfalls eine gewisse landschaftliche Abhängigkeit zu zeigen (Abb. 9). So wurde in Gebieten ohne stärkere Kropfbelastung der Bevölkerung wie in Düsseldorf (Klein 1962 a/b), Göttingen (Lückemeyer 1955 a, 1956), Hamburg (Meyer 1969), Halle (Oppermann 1967), Jena (Schmidt 1962), Kopenhagen (Lassen u.M. 1957), London (Morgans u.M. 1955), Lüttich (Brakier 1961), Mainz (Jüngst u.M. 1964) und Warschau (Gietka 1960) nur einzelne Strumafälle unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Kortikosteroiden beobachtet. In einem endemischen Strumagebiet dagegen wie in Erfurth wurde aus einer Klinik über zehn Strumafälle unter einer Applikation



- | | | |
|--------------|-------------|---------------------------|
| 1 Düsseldorf | 7 London | 13 Garmisch-Partenkirchen |
| 2 Göttingen | 8 Lüttich | 14 Marburg |
| 3 Hamburg | 9 Mainz | |
| 4 Halle | 10 Warschau | |
| 5 Jena | 11 Erfurth | |
| 6 Kopenhagen | 12 München | |

Abb. 9: Endemische Kropfgebiete Mitteleuropas (Pflüger 1937) mit Angabe der Strumabildungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise mit Begleitmedikamenten (1-14, Verfasser).

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer (Tage)	Klinische Hypo- thyreosezeichen	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Allergie	1	Felsol	3-4 P. 30 Jo- dopyrin	12-15 Jahre	Fettleibigkeit, Heiser schnar- rende Stimme, trockene Haut, periorbitale Schwellung, leich- te prätibiale Öde- me, schütteres Haar, Verlust der lat. Augenbrauen, Achselhaare und Schamhaare, Zunge vergrößert und ver- dickt	Hydowitz u.M. 1956
Bronchial- asthma	1	KJ bzw. Felsol	270 3 P.	6 Jah- re	Lidödeme, Haut trocken, kalt, verdickt, Spra- che langsam	Rubinstein u. M. 1957
?	1	Felsol	125-150 Jodopyrin	18 Mo- nate	Fettleibigkeit, Sprache lang- sam, Gesicht aus- druckslos, Haut trocken, kalt, verdickt, rauh, Müdigkeit	Ezrin u.M. 1961

Tab. 101: Klinische Hypothyreosezeichen bei Patienten während einer Applikation von Felsol.

von Phenylbutazon und Phenylbutazon plus Kortikosteroiden berichtet (Wessel 1967). Wir haben in der Rheumatikerambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München innerhalb von etwa zwei Jahren sechs Schilddrüsenvergrößerungen festgestellt (Verfasser). In Marburg, ebenfalls ein endemisches Strumagebiet, wurden "sehr viele Strumen" unter einer Applikation von Phenylbutazon gesehen (Behrend 1969). In Garmisch-Partenkirchen traten bei Kindern unter einer Verabreichung von konstanten Phenylbutazon Dosen zwischen 300 und 600 Milligramm bei 24 Prozent eine Struma auf, bei einer zusätzlichen Applikation von konstanten Kortikosteroidmengen zwischen fünf und zehn Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche zeigte sich eine Strumahäufigkeit von 39 Prozent (Beyer 1960). Aus der gleichen Klinik wurde an anderer Stelle eine Strumahäufigkeit bei Kindern unter einer Phenylbutazongabe von etwa 30 Prozent angegeben (Kölle 1969). Nach einer weiteren Mitteilung aus dieser Klinik wurden unter einer Applikation von Phenylbutazon und Phenylbutazon plus Amidopyrin eine Strumahäufigkeit von etwa 25 Prozent beobachtet, während unter einer Gabe von Phenylbutazon plus Kortikosteroiden über 41 Prozent der Kinder eine Struma-

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	lages- dosis (mg)	Appl.- dauer (Tage)	Schilddrüsen- größe	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Bronchial- Asthma	1	KJ bzw. Felsol	270 3 P.	6 Jah- re	2-fach vergrößert, Konsistenz normal	Lubinstein u.M. 1957
Neugebore- nes	1	Felsolein- nahme der Mutter	2 P.	Wäh- rend d. Schwan- gerschaft	Struma	Morgans u.M. 1959
		0	0	6 Mona- te	keine Struma	
Asthma	1	Felsol	2 P.	Über 2 Jahre	Beide Seitenlap- pen u. Isthmus leicht sicht- u. tastbar, diffus, fest	Morgans u.M. 1959
Asthma	1	Felsol	3 P.	3 Jah- re	Beide Seitenlap- pen vergrößert, fest, diffus	Morgans u.M. 1959
Asthma	1	Felsol	Bis 6 P.	7 Jah- re	Nach Strumektomie erneut Kropf	Morgans u.M. 1959
Allergie	1	Felsol ?	3-4 P. 30 Jodo- pyrin	12-15 Jah- re	Diffuse, unregel- mäßige Vergrößerung, ziemlich fest	Hydowitz u.M. 1956
Asthma	23	Felsol	1,5- 4,8 P.	2-20 Jahre	Struma, vorher Schilddrüsen- größe normal	Begg u.M. 1963
Asthma	1	Rensop	12-36 Jod	4 Jah- re	Lobulär ziemlich vergrößert, fest	Murray u.M. 1967

Tab. 102: Schilddrüsenbeschaffenheit beim Menschen nach einer Applikation von Felsol bzw. Rensop (Letzteres enthält 12 mg Jod pro Packung).

bildung zeigten (Schultze-Rhönhof u.M. 1964).

B. Beeinflussung der Schilddrüse durch endogene Faktoren.

Eine endogene Beeinflussung der Schilddrüse kann durch angeborene Dyshormogenesen, die rheumatische Grundkrankheit, durch Alter und Geschlecht erfolgen.

1. Thyreoidale Dyshormogenesen.

Angeborene Störungen der Biosynthese der Schilddrüsenhormone können durch eine Hemmung der organischen Bindung von Jodid, eine Hemmung der Koppelung von Jodtyrosinen zu Jodthyroninen, eine Hemmung der Dejodierung von Jodtyrosinen und einen Verlust von abnormen jodhaltigen Proteinen in das Blut (NBTI-Syndrom) verursacht werden (Klein 1967d). Je nach der Schwere der Störung kommt es zu verschiedenen klinischen Bildern. So können diese Dyshormogenesen im schwersten Fall zu einer hypothyreoten Struma (Kretinistische Struma) führen (Stanbury u.M. 1950, Hutchinson u.M. 1956, Di George u.M. 1957, Debre u.M. 1958, De Groot u.M. 1959, Werner S.C. u.M. 1960, Chavarria u.M. 1960, Choufoer 1961, v. Harnack u.M.

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis	Appl.- Dauer (Tage)	Grundumsatz (%)	Autor, Jahr der Veröffentli- chung
Hyperthyreose	3	Vitamin A (Vogan)	145000- 240000 R.E.	?	Normalisierung	Wendt 1935a, 1936 a
Hyperthyreose	1	Vitamin A (Vogan)	140000 R.E.	42	Senkung von +80 bzw. 100 auf +50	Falta 1936
Hyperthyreose	6	Vitamin A (Vogan)	90	Tr. Einige Wochen	Rückgang	Dietrich 1936
Hyperthyreose	5	Vitamin A	120000- 200000 R.E.	21-42	Normalisierung	Goth 1938
Hyperthyreose	2	Vitamin A	120000- 400000 I.E.	21-42	Normalisierung	Simkins 1947

Tab. 103: Grundumsatz bei Hyperthyreosen nach einer Applikation von Vitamin A.

1962, Horst u.M. 1962, Mc Girr u.M. 1962, Means u.M. 1963, Choufoer u.M. 1964, Klevit u.M. 1965, Klein 1967d). Daneben kommen auch euthyreote Strumen mit Dyshormogenesen vor (Clayton u.M. 1958, Floyd u.M. 1960, van Wyk u.M. 1962,

Kusakabe u.M. 1964). Schließlich gibt es latente Störungen der Schilddrüsenhormonsynthese, die eine euthyreote Stoffwechsellaage unterhalten und erst unter einer Belastungssituation zu einer Hyperplasie der Schilddrüse führen (Klein 1967 d).

Bei Strumabildungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten wurden ebenfalls thyreoidale Dyshormogenesen beobachtet. So kam es bei einer Strumabildung unter einer Applikation von Phenylbutazon zu einer reversiblen Hemmung der organischen Bindung von Jodid in der Schilddrüse (Morgans u.M. 1955). Außerdem wurde in einigen Fällen bei einer Vergrößerung von normalen Schilddrüsen und von Strumen unter einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten trotz eines erhöhten thyreoidalen Radiojodumsatzes ein peripheres Schilddrüsenhormondefizit festgestellt (Klein 1962 a/b, Verfasser).

2. Rheumatische Erkrankung.

Veränderungen der Schilddrüsenfunktion wurden sowohl beim akuten als auch beim chronischen Rheumatismus beobachtet.

a) Akuter Rheumatismus.

In aktiven Stadium des Rheumatismus wurde bei 44 Patienten ein erniedrigter Blutspiegel an thyreotropem Hormon festgestellt (Kurakova 1965). In der Wiederherstellungsphase und in der Remissionsperiode stiegen dagegen die Werte weit über

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Tages- dosis (RE)	Appl.- Dauer (Tage)	Serumcholesterin	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Euthyreote	5	Vitamin A	120000- 240000	10	Anstieg um 30-60 %	Lasch 1934
Euthyreote	4	Vitamin A (Vogan)	60 Tr.	31-35	Anstieg	Wendt 1935 b
Gesunde	?	Vitamin A	Hohe Dosen	?	Anstieg um ca 40 bis 60 %	Wendt 1936 b
Hyperthyre- ose	2	Vitamin A (Vogan)	140000	42	Anstieg	Falta 1936
Hyperthyreo- se	2	Vitamin A	300000- 400000 i.C.	28-35	Anstieg	Simkins n.M. 1947

Tab. 104: Serumcholesterin bei verschiedenen Patienten unter einer Applikation von Vitamin A.

die Norm an. Bei 30 Patienten ging die Verminderung oder Vermehrung des Thyreotropinspiegels mit einer Verminderung oder Vermehrung der Schilddrüsenaktivität, untersucht mit Radiojod und Grundumsatz, einher. Sechzehn Patienten mit einem erhöhten Thyreotropinspiegel boten auch eine gesteigerte Schilddrüsentätigkeit, während bei sieben Patienten trotz erhöhtem Thyreotropinspiegel eine verminderte Schilddrüsenaktivität festzustellen war. Bei einem anderen Patientengut wurde in der aktiven Phase mittels Bestimmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme, des PBJ-131 und des Gehaltes der Erythrozyten an radioaktivem Trijodthyronin in 27 bis 50 Prozent eine Überfunktion der Schilddrüse beobachtet (Todorow 1966). Eine Unterfunktion bestand bei elf bis 19 Prozent und bei den restlichen 39 bis 54 Prozent war die Schilddrüsenfunktion normal. In der inaktiven Phase zeigten dagegen 73,8 Prozent eine normale Schilddrüsenfunktion, 19,1 Prozent hatten eine verminderte und 7,1 Prozent eine erhöhte Schilddrüsenfunktion. Von anderer Seite wurde beim akuten Rheumatismus über eine erhöhte thyreoidale Radiojodaufnahme berichtet (Andreeva 1956). Bei Rheumatikern mit akutem multiplem Gelenkbefall und bei solchen mit zusätzlichen viszerale Symptomen wurde eine mäßige bis erhebliche thyreoidale Radiojodspeicherung bis zu 24 Stunden nach der Radiojodgabe beobachtet (Todorow 1962). Bei Patienten mit torpidem monotonen Verlauf des rheumatischen Fiebers wurde dagegen eine verzögerte und verminderte thyreoidale Radiojodaufnahme festgestellt. Von weiteren 50 Patienten mit akutem Rheumatismus wurde mittels Grundumsatz, 13J und klinischen Befunden bei 28 (56 %) eine Hypertyreose gefunden (Milcu 1955). Fünfzehn Patienten (30 %) zeigten eine Hypothyreose

Diagnose	Pat.- Zahl	Medikation	Fages- dosis	Appl.- Dauer (Tage)	Klinische Schild- drüsenbefunde	Autor, Jahr der Veröffent- lichung
Hypertthy- reose	3	Vitamin A (Vogan)	150000- 240000 R.E.	Bis 84	Erhebliche Ge- wichtszunahme	Wendt 1935 a
Hyperthy- reose	2	Vitamin A (Vogan)	140000 R.E.	28-42	Gewichtszunahme Verminderung des Schweißens	Falta 1936
Hyperthy- reose	6	Vitamin A (Vogan)	90 Tr.	Mehre- re Wo- chen	Gewichtszunahme, Temperaturabnah- me, Besserung der Tachykardie, Rück- gang des Schweißens	Nietrich 1936
Hyperthy- reose	1	Vitamin A (Vogan)	24000 R.E.	28	Rückgang des Ex- ophthalmus, des Fremors und des Herzmiopiens	Wislowitz 1937
Hyperthy- reose	2	Vitamin A	300000- 400000 I.E.	21	Rückgang der kli- nischen Hyperthy- reosezeichen, Ge- wichtszunahme	Simkins 1947

Tab. 105: Klinische Schilddrüsenbefunde bei Hyperthyreosen unter einer Applikation von Vitamin A.

und acht (14 %) waren euthyreot. Nach Angaben von älteren Autoren erstreckten sich die klinischen Veränderungen der Schilddrüse beim akuten Rheumatismus von einer einfachen Hyperästhesie der Schilddrüsengegend (Vincent 1906, Lafaix 1923) bis zu Symptomen des Morbus Basedow (Parry 1872, Chevostek, Charcot, Moebius, Gayne, Descant, Lewellyn, Jones 1903-1919, Sergent 1917, De Quervain, Mouriquand, Bouchert 1918). Außerdem wurde bei Patienten mit akutem Rheumatismus postmortal eine kolloide Hyperplasie der Schilddrüse festgestellt (Farrant 1914 a/b). Interessant ist, daß bei Patienten mit entzündlichem Rheumatismus eine Erniedrigung des Serumcholesterins im Mittel um 44 Prozent beobachtet wurde (London u.M. 1963). Dabei lagen die Werte umso niedriger, je aktiver der Rheumatismus war. Beim Rückgang der Aktivität stieg der Serumcholesterinspiegel an.

b) Chronischer Rheumatismus.

Bei 74 Patienten mit einer rheumatischen Arthritis wurden klinische Hypothyreosezeichen beobachtet, die vor der Gelenkerkrankung nicht festgestellt werden konnten.

Brand und Pinner. Bei 63 Patienten wurde auch ein erniedrigtes T_3U , eine Verminderung des freien Trijodthyronins im Thyroxin-Test und eine verminderte T_4U als Hypothyreosezeichen beobachtet. In einem anderen Fall wurde bei 10 Patienten (16 %) ein 2,1 Prozent mit einer

Tierspezies	Tier- Zahl	Medikation	Tagess- dosis	Appl.- Dauer (Tage)	Blutjodidspiegel	Autor, Jahr der Veröf- fentlichung
Ratte	9	Vitamin A (Vogan)	0,5 ccm	9	Stark erniedrigt	Fasold 1934
?	?	Vitamin A	?	?	Erniedrigung	Löhr 1936

Tab. 106: Blutjodidspiegel bei Tieren unter einer Applikation von Vitamin A.

Kolloidstruma (Short u.M. 1957). Von 303 Rheumatikerinnen hatten fünf Prozent eine euthyreote Struma (Gibbert 1965). Dies war eine viel höhere Zahl als bei der allgemeinen Bevölkerung. Dabei traten etwa 70 Prozent der Strumen erst nach Beginn der rheumatischen Erkrankung auf. Außerdem fanden sich bei Rheumatikern 12,8 Prozent mit einer Strumektomie, während es bei Nichtrheumatikern nur 3,7 bis 4,0 Prozent waren (Kalliola u.M. 1957). Bei der Beckaschen Krankheit zeigten ebenfalls viele Patienten gleichzeitig einen Kropf (Fischer 1933). Mikroskopisch fanden sich bei Schilddrüsen von chronischen Rheumatikern häufig Sklerosierungen und Verkalkungen (Sergent 1884, Lang 1908, Parhon u.M. 1908, Doljan 1909, Parhon 1909, Aubertin u.M. 1913, Maranon 1914). Außerdem wurden auch kleine Follikel beobachtet, die sich stark basophil anfärbten (Parhon 1908). Andererseits fandensich auch Knoten aus zystisch erweiterten Follikeln (Parhon 1909, Maranon 1914). Das Follikelepithel zeigte manchmal reichlich Lipoidgranula (Doljan 1909, Parhon 1909). Das Kolloid war in einigen Fällen auch vermindert (Maranon 1914, Souques, Claude). Daneben wurden auch Infiltrationen von Lymphozyten beobachtet (Claude u.M.). Bei 24 von 100 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis ließen sich im Serum Schilddrüsenantikörper nachweisen (Boos u.M. 1966). Diese fanden sich besonders häufig in der Gruppe der rheumafaktorpositiven Fälle. In manchen Fällen bestand bei der chronischen Polyarthrititis auch eine Vergesellschaftung von Schilddrüsenantikörpern und einer Hashimoto'schen Thyreoiditis, die sich in diffusen Strumen, Veränderungen der thyreoidalen Radiojodaufnahme, des PBJ und in klinischen Hypothyreosezeichen äußern kann (Buchanan u.M. 1961, Becker u.M. 1963 a/b, Boos u.M. 1966).

3. Alter.

Sowohl im Wachstumsalter als auch im höheren Lebensalter wur-

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tages-dosis	Appl.-Dauer (Tage)	Serumcholesterin	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Kaninchen	?	Vitamin A (Vogan)	12,9 ccm gesamt	19	Anstieg um ca 180 %	Jusatz 1934
Kaninchen	?	Vitamin A (Vogan)	1 ccm	Wenige 21	Hypercholesterin- ämie Ausgangswerte wieder erreicht	Wendt 1935 b

Tab. 107: Serumcholesterin bei Kaninchen unter einer Applikation von Vitamin A.

den Veränderungen der Schilddrüsenfunktion gegenüber der von normalen Erwachsenen beobachtet.

So wurde bei Neugeborenen eine erhöhte thyreoidale Radiojodaufnahme festgestellt (Van Middlesworth 1954). Desgleichen wurde unmittelbar nach der Geburt ein erhöhtes Plasmajodid gemessen (Ponchon u.M. 1966, Danowski u.M. 1951, Man u.M. 1952). Histologisch zeigte die Neugeborenschilddrüse unentfaltete kolloidfreie Follikel, also eine parenchymatöse Schilddrüse (May 1928). In den ersten Jahren fand sich ein beschleunigter thyreoidaler Radiojodumsatz (Oliner u.M. 1957). Bei Jugendlichen war die Radiojodspeicherung in der Schilddrüse gleich der von Erwachsenen (Quimby u.M. 1947, Reilly u.M. 1950, Silverman u.M. 1953, Pickering u.M. 1953, Cuddihy 1966). Vom zweiten bis vierten Lebensjahr ab wurde auch ein normaler thyreoidaler Radiojodumsatz beobachtet (Tubiana u.M. 1956). Trotzdem wurde bei Jugendlichen ein höheres PBJ als bei Erwachsenen festgestellt (Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Außerdem war der periphere Schilddrüsenhormonumsatz im Wachstumsalter größer als bei Erwachsenen (Oliner u.M. 1960, Haddad 1960, Cottino u.M. 1961, Beckers u.M. 1966, Cuddihy 1966, Malvaux 1967). Das Schilddrüsen-gewicht nahm sowohl in verkropften als auch in kropffreien Gegenden bis etwa zum Pubertätsalter zu (May 1928, Schmid 1940). Im Wachstumsalter nahm die Größe und Zahl der Follikel sowie der Gehalt der Follikel an Kolloid zu, während die Follikelepithelhöhe, das Bindegewebe und die Durchblutung abnahmen (Isenschmid 1910). Bei Kindern wurde auch ein normaler TSH-Spiegel im Serum vorgefunden (Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Das Gesamtjod der Schilddrüse stieg bis zum Pubertätsalter steil an (Lohr u.M. 1941).

Im höheren Alter wurde eine Erniedrigung der thyreoidalen Radiojodaufnahme beobachtet (Klein 1954 b, Rosenberg 1957).

Tierspezies	Tier-Zahl	Medikation	Tagesdosis	Appl.-Dauer (Tage)	Histologie der Schilddrüse	Autor, Jahr der Veröffentlichung
Ratte (70-100 g)	?	Vitamin A (Vogan)	0,5 ccm	9	Zeichen der Unruhe und Hyperaktivität	Fasold 1934
Ratte, Meer-schweinchen	?	Vitamin A	?	?	Diffuse Hyperplasie	Uotila 1937
Ratte	?	Vitamin A	?	?	Schilddrüsenhyperplasie	Takahashi
Ratte	?	Vitamin A	?	?	Zentrale Follikel kleiner und zahlreicher, kolloid unregelmäßiger und häufiger vakuolisiert, Polikellzellzone erhöht	Carpenter u.M. 1960

Tab. 108: Histologie der Schilddrüsen von Nagetieren unter einer Applikation von Vitamin A.

Andererseits wurde bei Frauen jenseits des Klimakteriums ein beschleunigter thyreoidaler Radiojodumsatz beobachtet (Mc Gavack u.M. 1959, Klein 1960b). Außerdem wurde bei alten Menschen ein Anstieg des PBJ im Serum festgestellt (Klein 1954b, Scazziga u.M. 1964, Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Der freie Thyroxinanteil im Serum wurde aber normal vorgefunden (Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Im höheren Alter wurde ein verzögerter Abbau von Thyroxin beobachtet (Gregermann u.M. 1962, Inada u.M. 1964, Anbar u.M. 1965, Braverman u.M. 1966). Das Schilddrüsen-gewicht zeigte in höherem Alter einen Anstieg mit nachfolgendem Abfall (May 1928, Schmid 1940). Im höheren Lebensalter überwiegen die Knotenhaltigen Schilddrüsen (Schmid 1940). Im Alter fand sich auch ein erhöhter TSH-Spiegel im Serum (Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Im Greisenalter kam es zu einem geringen Absinken des absoluten Jodgehaltes der Schilddrüse (Löhr u.M. 1941).

Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten und teilweise von Le-gleitmedikamenten wurde ebenfalls eine Abhängigkeit der Strumanhäufigkeit vom Lebensalter beobachtet. So wurde bei Kindern während einer Applikation von täglich 300 bis 600 Milligramm Phenylbutazon oder zusätzlich bzw. alleiniger Gabe von fünf bis zehn Milligramm Kortikosteroiden pro Quadratmeter Körperoberfläche eine Abnahme der relativen Strumanhäufigkeit von 66,6 Prozent bei Säuglingen auf 6,25 Prozent bei Jugendlichen zwischen 15 und 16 Jahren festgestellt (Peyer 1966, Tab. 109). Nach den bisher vorliegenden Angaben wurde unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten

Diagnosen	Pat.- Zahl	Pat.- Alter (Jahre)	Medikation	Tages- dosis (mg)	Appl.- Dauer	Strumafälle
Rheumatoide	3	Bis 2,5	Phenylbut.	300-600	100	2
Arthritis, Mor-		2,5-7	bzw.		bis	19
bis Still, chro-		7-12	Kortikost.	5-10	350	29
nisch rezidivie-		12-15	bzw.			14
rendes rheumati-		15-16	Phenylbut.+	300-600		1
sches Fieber			Kortikost.	5-10		

Tab. 109: Strumafälle bei Kindern verschiedenen Alters unter einer Applikation von Phenylbutazon, Kortikosteroiden bzw. Phenylbutazon plus Kortikosteroiden (Beyer 1966):

und teilweise von Begleitmedikamenten bis zum 18. Lebensjahr über 59 Schilddrüsenvergrößerungen berichtet (Tab. 110).

Zwischen dem 18. und dem 48. Lebensjahr wurden bisher mindestens 14 Strumabildungen beschrieben und bei der Gruppe über 48 Jahren waren es etwa fünf Kropfentwicklungen.

4. Geschlecht.

Normalerweise besteht kein Unterschied zwischen der Schilddrüsenfunktion des männlichen und des weiblichen Geschlechts. So wurde zum Beispiel kein signifikanter Unterschied des TSH-Spiegels im Serum zwischen Männern und Frauen beobachtet (Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Keine signifikante Veränderung von PBJ, freiem Thyroxin im Plasma und TSH-Spiegel im Plasma konnte auch während eines normalen Mestruationszyklus festgestellt werden (Lemarchand-Beraud u.M. 1969). Dagegen kamen blande Strumen sporadisch bei Frauen vier- bis achtmal häufiger vor als bei Männern (Bansi 1955, Järvinen u.M. 1955, Grab u.M. 1959, Clements 1960, Danowski 1962, Means u.M. 1963, Reinwein 1963). In Endemiegebieten waren aber beide Geschlechter gleich häufig von Schilddrüsenvergrößerungen betroffen (Endemic goiter 1958, Vaque u.M. 1958, Clements 1960, Spence 1960, Podoba 1962, Means u.M. 1963).

Bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten wurde keine wesentliche Abhängigkeit der Strumahäufigkeit vom Geschlecht beobachtet. So wurde bei 33 von 155 Mädchen (21 %) und bei 32 von 120 Knaben (25%) unter einer oralen Applikation von täglich 300 bis 600 Milligramm Phenylbutazon bzw. zusätzlicher oder alleiniger Gabe von fünf bis zehn Milligramm Kortikosteroiden pro Quadratmeter Körperoberfläche eine Struma festgestellt (Beyer 1966). Ähnlich wurden nach den vorliegenden Angaben unter einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten beim weiblichen Geschlecht 55 Strumen und beim männlichen 46 Kropfe beschrieben (Tab. 111).

Zahl der Strumafälle in den Altersstufen (Jahre)

Bis 2,5- 2,5 7	7-12	12-15	15-18	18-28	28-38	38-48	48-58	58-68	68-78	Autor, Jahr der Veröffentlichung
2										Beyer 1966
1										Schmidt 1962
19										Beyer 1966
	1									Jüngst u.M. 1964
	29									Beyer 1966
		1								Oppermann 1967
		15								Beyer 1966
			1							Kruskemper 1955 a
			1							Beyer 1966
				1						Wessel 1967
				2						Verfasser
					1					Verfasser
					1					NN 1956
					1					Benedek 1962
					1					Gietka u.M. 1965
						1				Gietka 1962 a
						1				Lassen u.M. 1957
							1			Gietka 1960
							1			Gietka u.M. 1965
							1			Wessel 1967
							2			Verfasser
								1		Prakier 1961
								1		Norell 1967
									1	Morgans u.M. 1955
									1	Verfasser
									1	Wessel 1967

Tab. 110: Zahl der beschriebenen Strumafälle bei verschiedenen Altersstufen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten.

keine Geschlechtsangabe fand sich bei 20 Schilddrüsenvergrößerungen.

C. Diskussion:

1. Beeinflussung der Schilddrüse durch exogene Faktoren.

a) Begleitmedikamente.

Die antithyreoidale Wirkung von OPH und Kortikosteroiden wurde durch verschiedene Wirkungsmechanismen zu erklären versucht. So wurde unter anderem der antithyreoidale Effekt der Kortikosteroide durch eine vermehrte Ausscheidung von Jodid durch die Nieren gedeutet (Paris u.M. 1955). In neueren Untersuchungen fanden sich jedoch auch Hinweise für ein Einreifen der Kortikosteroide in den Jodstoffwechsel der Schilddrüse (Gietka u.M. 1960). Der Jod-

Zahl der Strumafälle beim männlichen Geschlecht	weiblichen Geschlecht	ohne Geschlechts- angabe	Autor, Jahr der Ver- öffentlichung
		1	Arden 1954
	1		Kruskemper 1955 a
	1		Morgans u.M. 1955
	1		NN 1956
	1		Lassen u.M. 1957
	1		Gietka 1960
		1	v. Rechenberg 1961
1			Brakier 1961
1			Penedek 1962
1			Schmidt 1962
1		2	Mein 1962 a
		1	N 1.61
		5	Petersen u.M. 1964
	3		Baranska u.M. 1964
	2		Gietka u.M. 1965
1			Jungst u.M. 1965
32	34	6	Beyer 1966
	2		Schuster 1966
1			Norell 1967 a/b
4	5		Sessel 1967
	1		Uppermann 1967
		4	Meyer 1969
	1		Leucht 1970
3	3		Verfasser
46	55	20	Summe

Tab. III: Zahl der beschriebenen Strumafälle nach Geschlechtern unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten.

phäre Umsatz von Schilddrüsenhormonen scheint durch Kortikosteroide nicht beeinflusst zu werden (Ingbar u.M. 1955, Bastenie u.M. 1957, Fremont-Smith u.M. 1957). Jedoch können die Schilddrüsenhormone durch Kortikosteroide aus ihrer Bindung an das Globulin im Serum verdrängt werden (Friis u.M. 1963). Die Wirkung von ACTH wurde zumindest teilweise durch die Mehrinkretion von Kortikosteroiden erklärt (Albert u.M. 1952).

Bei Rheumatikern kam es unter einer gleichzeitigen Applikation von Pyrazolonderivaten und Kortikosteroiden zu einer Verstärkung des antirheumatischen Effektes der Pyrazolonderivate. Dazu sind selbst verhältnismäßig kleine Kortikosteroidgaben in der Lage. Unter dieser Kombination von Pyrazolonderivaten und Kortikosteroiden ist daher eher mit einer Strumaabkühlung bzw. Vergrößerung einer vorbestehenden Struma zu rechnen als bei alleiniger Gabe der Pyrazolonderivatdosis. Das im Tierversuch bei einer einmaligen Applikation von Iodthyrobutazon und Prednisolon beobachtete Verstärken der antithyreotropen Wirkung des Pyrazolonderivates wird das gleiche Verhalten beim Menschen vermutet.

zurückzuführen sein.

Durch eine Jodapplikation kann ähnlich wie mit antithyreoidalen Substanzen eine Hemmung der Schilddrüsenfunktion hervorgerufen werden (Oberdisse 1967 c). Die Ursache dafür ist wahrscheinlich in einer Hemmung der Jodierung von Tyrosin in der Schilddrüse zu suchen (Paley u.M. 1958, Grab u.M. 1959). Man glaubt, daß durch die vermehrte Zufuhr von Jodid zu wenig reaktionsfähiges Jod, das hypo-jodige Säure oder elementares Jod darstellt, zur Verfügung steht. Es ist daher verständlich, daß die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate durch eine gleichzeitige Applikation von Jodid verstärkt werden kann. Ein Hinweis dafür ist auch, daß unter einer Langzeit-Applikation von Jod relativ wenig Strumen beobachtet wurden (Pasternak u.M. 1969), während etwa ein Drittel aller mit Felsol behandelten Patienten einen Kropf zeigten (Begg u.M. 1963), obwohl der Jodgehalt des Felsols weit geringer ist als die therapeutisch gewöhnlich verabreichten Jodmengen. Auch im Tierversuch ergab sich bei Jodid- und Phenazondosen, die für sich allein keine oder nur eine geringe antithyreoidale Wirkung hatten, bei gemeinsamer Verabreichung ein ausgeprägter antithyreoidaler Effekt (Pasternak u.M. 1969). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß Jod auch die antithyreoidale Wirkung von anderen schwach antithyreoidalen Substanzen wie Sulfonamiden verstärkt (Milne u.M. 1962).

Auch unter einer Applikation von Vitamin A wurde ein antithyreoidaler Effekt beobachtet. Dabei wurde einmal ein peripherer Antagonismus zwischen Vitamin A und Thyroxin diskutiert (De Visscher 1946, Sadhu u.M. 1947). Daneben wurde auch eine Hemmung der Regulation des Schilddrüsen-Hypophysensystems vermutet (Schulze u.M. 1939, Money u.M. 1952). Schließlich wurde auch eine Hemmung der proteolytischen Fermente, die in der Schilddrüse das Thyreoglobulin spalten, angenommen (Ludewig 1960). Die Beobachtungen während einer gleichzeitigen Applikation von Phenylbutazon und Vitamin A sprechen für eine Verstärkung des antithyreoidalen Effektes des Phenylbutazons durch Vitamin A. Eine ähnliche Wirkung dürfte das Vitamin A auch bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit anderen Pyrazolonderivaten haben.

b) Standort.

In Gebieten mit einem gehäuften Auftreten von Strumen wurde ein relativer Jodmangel in der Nahrung, insbesondere im Trinkwasser, festgestellt (v. Fellenberg 1926, Wagner-Jauregg 1946, Wespi 1953, Lamberg u.M. 1958, 1962). Durch therapeutische Jodgaben konnte insbesondere bei Säuglingen (Klein 1967 a) und Jugendlichen ein Rückgang der Kropfhäufigkeit beobachtet werden (Lorenz 1950, Scrimshaw u.M. 1953, Bansi 1955, Klinke 1964). Aber auch bei Erwachsenen ließen sich endemische Strumen durch Jodgaben günstig beeinflussen (Bansi 1955, Gilbert-Dreyfus u.M. 1956, Larocne u.M. 1961, Fellingner 1962, Oberdisse 1963). Außerdem hat sich zur Vorbeugung gegen Strumen in Endemiegebieten die Jodsalzprophylaxe bewährt (Marine u.M. 1921, Brush u.M. 1952, Wespi 1953, Ferber u.M. 1961, Walther 1962, Mercke 1964). Daher könnten die beobachteten Veränderungen im Jodstoffwechsel in endemischen Strumagebieten als eine vollzogene Anpassung an den relativen Jodmangel der Nahrung gedeutet werden. Es ist daher denkbar, daß das gehäufte Auftreten von Strumen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten in endemischen Strumagebieten mit einem Jodmangel der Nahrung in Zusammenhang steht. Bei einem allgemeinen Jodmangel kann die periphere Hormonversorgung offenbar noch (eine Zeitlang) aufrechterhalten werden. Bei Zugewanderten in Endemiegebieten zeigte sich jedenfalls ein Strumawachstum erst nach ein bis fünf Jahren (Lauener 1936, Bansi 1955, Clements 1960). Bei einer weiteren Belastung der Schilddrüsenhormonsynthese durch Pyrazolonderivate würde dann die funktionelle Stimulierung nicht mehr ausreichen, es käme zu einer Hyperplasie der Schilddrüse. Ein Hinweis auf eine "angespannte" Schilddrüsenfunktion bereits vor der Behandlung mit Pyrazolonderivaten könnte das relativ rasche Auftreten des Schilddrüsenwachstums in Endemiegebieten infolge geringerer kolloidaler Hormonreserven sein. Außerdem wurde bei Strumabildungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten in einem Endemiegebiet eine Besserung der Kropfe unter einer zusätzlichen Applikation von Jodkalisalbe beobachtet (Schultze-Rhonhof u.M. 1964).

2. Beeinflussung der Schilddrüse durch endogene Faktoren.

a) Thyreoidale Dysmorphogenesen.

Grundsätzlich muß mit ebenso vielen Fehlern der Schilddrüsenhormonsynthese gerechnet werden wie Reaktionen an diesen Vorgängen beteiligt sind (Klein 1967 d). Obgleich die Natur dieser Störungen noch weitgehend unklar ist, sprechen die bisherigen Befunde vorwiegend für einen einfachen Enzymmangel. Bei einer Häufung gleichartiger Kropfformen in der Familie besteht kein Zweifel an ihrer Heredität (Megevand u.M. 1961, Means u.M. 1963). Offenbar beruht jede Synthesestörung auf einem Ausfall eines bestimmten Enzyms, das durch ein einziges inkomplett rezessives autonomes Gen übertragen wird (Mc Girr u.M. 1955/1956, Hutchinson u.M. 1956, Parker u.M. 1961, Mc Girr 1962). Dabei dürfte der voll ausgeprägte kropfige Kretinismus dem homozygoten Zustand für dieses Gen entsprechen, während die für die gleiche Störung Heterozygoten zwar Strumen mit Jodfehlverwertung, aber keine Hypothyreose mit ihren Konsequenzen aufweisen (Means u.M. 1963).

Pyrazolonderivate führen wahrscheinlich zu einer reversiblen Hemmung der Tyrosinjodinasen (Spain 1967). Es ist daher denkbar, daß es bei einem vorbestehenden latenten Enzymdefekt durch Pyrazolonderivate eher zu einer Insuffizienz der Schilddrüsenhormonsynthese kommt. Etwa 20 Prozent der Bevölkerung leiden an einem latenten Schilddrüsenenzymdefekt (Schwarz 1969 a). Es wird daher auch angenommen, daß Pyrazolonderivate nur bei Patienten mit einem latenten Enzymdefekt zu einer Schilddrüsenvergrößerung führen (Schwarz 1969 b).

b) Rheumatische Erkrankung.

Schilddrüsenfunktion und Rheumatismus scheinen in einer gewissen Beziehung zueinander zu stehen (Todorow 1966). Dabei kommt es offenbar beim akuten Rheumatismus zu einem phasenhaften Verlauf der Schilddrüsenfunktion, wobei am Anfang eine Hypoaktivität der Schilddrüse steht, die von einer Hyperaktivität gefolgt wird. Im allgemeinen gingen die Veränderungen der Schilddrüsentätigkeit mit einer gleichsinnigen Veränderung des TSH-Spiegels im Serum einher. Vielleicht kommt es beim akuten Rheumatismus zu einer Streßreaktion mit einer vermehrten Ausschüttung von Kortikosteroiden (Storck 1954, Rosen 1963, Aruin 1964).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß es im Tierversuch unter einem relativ kurzen Streß ebenfalls zu einer Verminderung des peripheren (TSH-Spiegels bzw. zu einer Hemmung der Schilddrüsenfunktion kam (Williams u. M. 1949, Van Middlesworth u.M. 1951, Bogoroch u.M. 1951, D'Angelo 1951, BrownsGrant u.M. 1954 a/b, Reichlin 1957, Reichlin u.M. 1958, Ducommun u.M. 1966, Shambaugh u.M. 1966). Bei einer längeren Streßwirkung wurde dagegen eine TSH-Spiegelerhöhung im Serum bzw. eine Hyperaktivität der Schilddrüse beobachtet (Ducommun u.M. 1967). Eine Beeinflussung des Schilddrüsen-Hypophysen-Systems ist daher beim akuten Rheumatismus durch mehrere Möglichkeiten denkbar. Einmal könnte es anfangs zu einer direkten Hemmung des hypothalamischen Regulationszentrums durch den Streß mit einer verminderten Produktion oder Ausschüttung des Thyreotropin-Releasing-Faktors kommen. Andererseits überlappen sich das hypothalamische Temperaturregulationszentrum und die Schilddrüsenregulationssphäre, sodaß das beim akuten Rheumatismus auftretende Fieber die TRF-Produktion oder Ausschüttung beeinflussen könnte (Reichlin 1960). Bei einem Rückgang des Fiebers könnte es dann durch den peripheren Schilddrüsenhormonmangel zu einer reaktiven Hyperaktivität der Schilddrüse mit einem erhöhten TSH-Spiegel im Serum kommen. Eine weitere Möglichkeit für eine Beeinflussung der Schilddrüsenfunktion durch den akuten Rheumatismus konnte in der vermehrten Ausschüttung von Kortikosteroiden zu suchen sein. Dabei wirken die vermehrt gebildeten körpereigenen Kortikosteroide wie die früher besprochenen exogen zugeführten NNR-Hormone. Beim Hund kam es bei einer einmaligen Applikation von Cortisol auch zu einer Verminderung von exogen zugeführtem TSH im Plasma (Ackermann 1961). Mit dem Auftreten einer gewissen Erschöpfung der NNR durch den Streß könnte dann eine reaktive Hyperaktivität der Schilddrüse stattfinden. Eine dritte Möglichkeit einer Beeinflussung der Schilddrüse durch den akuten Rheumatismus besteht in der Änderung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels. Bei akuten Krankheiten konnte nämlich eine Verminderung der Bindungskapazität des TBPA für Schilddrüsenhormone im Serum beobachtet werden (Richards u.M. 1959, Oppen-

heimer u.M. 1963, Surks u.M. 1964). Dadurch könnte es zu einer Erhöhung des freien Schilddrüsenhormonspiegels im Serum kommen und somit zu einer Hemmung der TSH-Ausschüttung. Ein Hinweis dafür könnte die beim akuten Streß beobachtete Erniedrigung des PBJ im Serum (Bondy u. M. 1952) und eine Erhöhung des peripheren Schilddrüsenhormonumsatzes (Franksson u.M. 1959, Goldenberg u.M. 1957, 1959) sein. Bei einer Normalisierung der Hormonbindungskapazität käme es dann zu einer reaktiven Hyperaktivität des Schilddrüsen-Hypophysen-Systems. Allerdings wurde beim akuten Rheumatismus auch eine gleichsinnige Veränderung von PBJ und Grundumsatz beobachtet.

Beim chronischen Rheumatismus konnte es durch die wiederholten Belastungen der Schilddrüse durch mehrmaliges Aufflammen des Rheumatismus zu degenerativen Erscheinungen kommen. Außerdem wurde beim chronischen Rheumatismus eine vermehrte Verkalkung der Organe, auch der Schilddrüse, beobachtet. Dies könnte teilweise durch eine rheumatische Störung der Nebenschilddrüsen bedingt sein. Schließlich kann es durch Schilddrüsenantikörper beim chronischen Rheumatismus zu Thyreoiditen kommen, die ebenfalls mit einer Unterfunktion der Schilddrüse einhergehen können.

c) Alter.

Die Abweichungen der Schilddrüsenfunktion im Wachstumsalter von der des schilddrüsennormalen Erwachsenen lassen sich zum Teil wohl auf die von der Geburt bis zur Pubertät zunehmenden Kolloidmengen in der Schilddrüse zurückführen. In dieser Zeit reift die Schilddrüse von einer Thyreoidea parenchymatosa zu einer Thyreoidea kolloides makrofollikularis heran (Beyer 1966). Zum anderen ist aber der Umsatz der Schilddrüsenhormone bezogen auf das Körpergewicht im Wachstumsalter erhöht (Haddad 1960, Cottino u.M. 1961, Beckers u.M. 1966). Im höheren Alter findet dagegen eine Involution der Schilddrüse und des peripheren Körpergewebes statt. Außerdem scheint es hier zu einer Verminderung des peripheren Schilddrüsenhormonabbaues zu kommen (Greggermann u.M. 1962, Inada u.M. 1964, Anbar u.M. 1965, Braverman u.M. 1966). Es ist daher verständlich, daß es unter einer Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese durch Pyrazolonderivate im Wachstumsalter schneller zu einem peripheren Schilddrüsenhormondefizit und somit zu

einer Strumabildung kommt als im Erwachsenenalter. Umgekehrt scheint im höheren Alter ein Auftreten von Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten infolge des verminderten Hormonverbrauches weniger rasch in Erscheinung zu treten. Diese Abnahme der Schilddrüsenvergrößerungen mit zunehmendem Lebensalter unter einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten tritt auf, obwohl die Zahl der mit Pyrazolonderivaten behandelten Menschen mit zunehmendem Alter ansteigen dürfte, da sich zum Beispiel die primär chronische Polyarthrit, ein Hauptanwendungsgebiet der Pyrazolonderivate, in der Regel nicht vor dem 36. Lebensjahr manifestiert (Hargraves 1958, Seidel 1961).

d) Geschlecht.

Physiologisch scheint zwischen der Schilddrüsenfunktion von Mann und Frau kein Unterschied zu bestehen. Das vermehrte Auftreten von sporadischen Strumen bei Frauen dürfte auf die stärkere Belastung der Schilddrüse in der Schwangerschaft zurückzuführen sein (Klein 1967a). Auf äußere Einflüsse, wie sie in endemischen Strumagebieten vorliegen, reagiert dagegen die männliche und die weibliche Schilddrüse gleich. Es ist daher verständlich, daß auch unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten keine Abhängigkeit der Strumahäufigkeit vom Geschlecht festgestellt werden konnte.

3. Die Wirkung von exogenen und endogenen Faktoren bei Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten.

Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten wird offensichtlich von einer Reihe von exogenen und endogenen Faktoren verstärkt. So können Kortikosteroide, ACTH, Jod und Vitamin A in therapeutischen Dosen eine antithyreoidale Wirkung entfalten. In Verbindung mit Pyrazolonderivaten kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung des antithyreoidalen Effektes. Dabei tritt offenbar auch eine antithyreoidale Wirkung bei Dosen auf, die für sich allein verabreicht, noch zu keinem antithyreoidalen Effekt führen. Bei einer Behandlung mit Pyrazolonderivaten und den genannten Begleitmedikamenten ist daher mit einer Strumabildung schon bei solchen therapeutischen Dosen zu rechnen, die an sich noch keine strumigene Wirkung haben. In endemischen Strumagebieten kommt es wahr-

scheinlich durch einen allgemeinen Jodmangel der Nahrung zu einer "angespannten" Schilddrüsenfunktion. Bei einer zusätzlichen Applikation von Pyrazolonderivaten dürfte es zu einer Summierung von Jodmangel und iatrogener Schilddrüsenhormonsynthesehemmung kommen, sodaß in endemischen Strumagebieten häufiger mit Pyrazolonderivatstrumen zu rechnen ist als in kropffreien Gebieten. Bei manchen Patienten besteht wohl auch ein latenter Enzymdefekt bei der Schilddrüsenhormonsynthese. Bei einer gleichzeitigen Hemmung der Tyrosin-jodinase durch Pyrazolonderivate dürfte es daher schneller zu Schilddrüsenvergrößerungen kommen als bei Schilddrüsen-gesunden. Ob der strumigenen Wirkung der Pyrazolonderivate generell ein latenter Enzymdefekt zu Grunde liegen muß, kann nicht entschieden werden. Ein latenter Enzymmangel bei der Schilddrüsenhormonsynthese könnte aber dann auch bei anderen strumigenen Noxen diskutiert werden. Beim akuten Rheumatismus könnte es einerseits durch eine Hemmung des Hypothalamus zu einer Schilddrüsenfunktionshemmung kommen. Zum anderen ist auch eine Hemmung der Schilddrüse durch körpereigene Kortikosteroide denkbar, die beim akuten Rheumatismus vermehrt zur Ausschüttung kommen könnten. Beim chronischen Rheumatismus dürften sowohl allgemeine degenerative Veränderungen infolge der stärkeren Belastung der Schilddrüse durch die rheumatische Erkrankung als auch rheumatische Veränderungen von Schilddrüse und Nebenschilddrüse zu einer Schilddrüsenunterfunktion führen. Es ist daher wahrscheinlich, daß die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate durch die rheumatische Grundkrankheit verstärkt wird. Da im Wachstumsalter geringere Kolloidreserven bei einem erhöhten peripheren Schilddrüsenhormonumsatz bestehen als im Erwachsenenalter, kommt es bei Kindern und Jugendlichen unter einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten eher zu Strumabildungen. Im Greisenalter besteht dagegen durch den geringeren peripheren Schilddrüsenhormonverbrauch eine größere Reserve zum Ausgleich einer antithyreoidalen Wirkung. Die strumigene Wirkung von Pyrazolonderivaten ist daher am größten im Säuglingsalter und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Am schnellsten ist natürlich mit einer Strumabildung unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten zu rechnen, wenn mehrere dieser Faktoren zusammentreffen.

Die Schilddrüsenfunktion zeigt keine Geschlechtsabhängigkeit. Daher dürfte auch das Geschlecht keinen Einfluß auf die anti-

thyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate besitzen.

VI. Zusammenfassung.

A. Beobachtungen von Strumabildungen in der Rheumatherapie.

In den letzten Jahren wurden in der Rheumatikerambulanz der Medizinischen Poliklinik der Universität München bei drei Frauen und drei Männern unter einer Applikation von therapeutischen Phenylbutazon- bzw. Oxyphenbutazon Dosen und teilweise von Kortikosteroiden reversible Vergrößerungen von normalen Schilddrüsen oder vorbestehenden Strumen beobachtet. In der Literatur wurde bisher über Schilddrüsenvergrößerungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Amidopyrin, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon plus Amidopyrin, Phenylbutazon plus Isopropylaminophenazon, Phenylbutazon plus Kortikosteroiden, Phenylbutazon plus Kortikosteroiden plus Vitamin A, Phenylbutazon plus ACTH, Phenylbutazon plus Amidopyrin plus Jod plus Digodtyrosin sowie Oxyphenbutazon plus Kortikosteroiden berichtet. Dabei wurde eine Zunahme des Schilddrüsenvolumens einige Tage bis zehn Jahre nach Applikationsbeginn bis zu einem maximalen Wert festgestellt, der innerhalb therapeutischer Grenzen direkt der verabreichten Pyrazolonderivatmenge pro Tag proportional war. Bei einer weiteren Applikation von Pyrazolonderivaten blieb das Strumavolumen eine Zeit lang konstant, fiel dann langsam ab und nahm später abermals zu. Die Strumen waren bis fast doppeltfaustgroß, diffus oder knotig, weich, ältere auch derb, schluckverschieblich, nicht druckempfindlich und zeigten teilweise Zeichen einer vermehrten Durchblutung, manchmal machten sie lokale Druckerscheinungen. Eine Rückbildung der Strumen konnte durch Absetzen der Pyrazolonderivate sowie durch gleichzeitige Gaben von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen erreicht werden. Nach Rückbildung der Strumen waren diese durch erneute Pyrazolonderivatgaben reproduzierbar. Mikroskopisch zeigten die Strumen nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung teilweise ein hochzylindrisches Pollikelepithel, Epithelproliferationen, einen Kolloidmangel und Degenerationszeichen. Während des Auftretens der Strumen war das PBJ im Serum überwiegend erniedrigt, Grundumsatz und Serumcholesterin aber normal, teilweise wurden auch leichtere klinische Hypothyreosezeichen beobachtet. Nach Abbruch der Pyrazolonderivattherapie kam es zu einem Anstieg des PBJ und BEJ im Serum sowie des Grundumsatzes, während die klinischen Hypothyreosezeichen verschwanden. Die thyreoidale Radiojodaufnahme

und die Inkretion von organischen Radiojodverbindungen waren bei Schilddrüsenvergrößerungen während einer Pyrazolonderivatbehandlung überwiegend erhöht, in einem Fall wurde auch eine reversible Hemmung der organischen Radiojodbindung in der Schilddrüse festgestellt. Nach Abbruch der Pyrazolonderivattherapie kam es zu einem Reboundphänomen mit erhöhter thyreoidaler Radiojodaufnahme, einem ungehinderten Radiojodumsatz, einer erhöhten Inkretion von PBJ-131 und einer erniedrigten renalen Radiojodausscheidung. Bisher wurden insgesamt über 110 Strumabildungen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten und teilweise von Begleitmedikamenten beschrieben, die Strumahäufigkeit schwankte dabei zwischen 0,1 und über 40 Prozent.

Durch die Pyrazolonderivate dürfte es zu einer Hemmung der Tyrosin-jodinase kommen, wobei als wirksamer Teil die Amidgruppe der Pyrazolonderivate diskutiert wurde. Dadurch käme es zu einer Minderproduktion von Schilddrüsenhormonen, die sich in einer Tendenz zur Senkung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels ausdrücken würde. Die dadurch ausgelöste thyreotrope Stimulierung der Schilddrüse könnte über eine funktionelle Anregung der Hormonproduktion und eine Ausschüttung der Hormonreserven des Kolloids einen normalen peripheren Schilddrüsenhormonspiegel zumindest eine Zeit lang aufrechterhalten. Bei einer gewissen Erschöpfung der Schilddrüsenzellen bzw. der Hormonreserven käme es dann durch ein Absinken des peripheren Hormonjodspiegels zu einer hyperplastischen Stimulierung der Schilddrüse, die über eine Vermehrung der Hormonbildungsstätten zu einer Normalisierung des peripheren Schilddrüsenhormongehaltes führen konnte. In manchen Fällen durfte es aber auch zu einer Entgleisung der Hormonsynthese mit Erhöhung der thyreoidalen Radiojodaufnahme, des thyreoidalen Radiojodumsatzes und des PBJ-131 im Serum kommen. Die gewebbildende Stimulation der Schilddrüse mag solange anhalten, bis mit einer normalen funktionellen Stimulation ein normaler periphere Schilddrüsenhormonspiegel aufrechterhalten werden kann. Durch das Fehlen des gewebbildenden Reizes konnte es dann allmählich zu einer Rückbildung des hypertrophierten Gewebes kommen, wobei der periphere Schilddrüsenhormongehalt wohl noch eine Zeit lang durch eine vermehrte funktionelle Stimulation der Schilddrüse aufrechterhalten werden kann. Wenn der periphere Hormonjodgehalt nicht mehr durch die funktionelle Stimulation aufrechterhalten werden kann, konnte es zu einer erneuten hyperplastischen TSH-Stimulation der Schilddrüse kommen, die dann wieder zu einer Normalisierung des peripheren Schilddrüsenhormon-

spiegels führen wurde. Bei einem langen Therapieverlauf könnte es durch die wellenförmige Zu- und Abnahme des Schilddrüsenvolumens zu einer Verarmung der Struma an aktivem Jodid kommen, die sich trotz Fehlens einer Jodfehlverwertung im Radiojodtest in einem erhöhten Radiojodumsatz bei einer verminderten Hormonproduktion bemerkbar macht. Nach Absetzen der Pyrazolonderivate käme es durch den Wegfall der antithyreoidalen Wirkung bei einem eventuell vorliegenden erniedrigten peripheren Schilddrüsenhormonspiegel und der Vermehrung des hormonproduzierenden Schilddrüsenorgans zu einer vermehrten Schilddrüsenhormonproduktion (Reboundphänomen).

B. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypophysen-System im Tierexperiment.

Bei Tieren wurde eine antithyreoidale Wirkung während einer Applikation von Phenazon, Amidopyrin, Noramidopyrimethansulfonat, Phenylbutazon und Oxyphenbutazon, jedoch nicht unter einer Verabreichung von Isopropylaminophenazon, beobachtet. Zu Applikationsbeginn kam es zu einer Minderung des Schilddrüsenorganes, die von einer Zunahme desselben gefolgt wurde. Bei einer gleichzeitigen Gabe von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen konnte die Strumabildung unterdrückt werden, bei einer gemeinsamen Verabreichung eines Pyrazolonderivates mit Propylthiourazil wurde eine Verstärkung der strumigenen Wirkung des Propylthiourazils beobachtet. Bei hypophysektomierten Tieren konnte durch Pyrazolonderivatgaben keine wesentliche Erhöhung der Schilddrüsenorgans erreicht werden. Histologisch zeigten die Schilddrüsen unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten bereits nach einem Tag eine Aktivierung, die in den folgenden Tagen von einer Inaktivierung gefolgt wurde und sodann wieder in eine ausgeprägte Aktivierung mündete, bis schließlich Degenerationserscheinungen auftraten. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen blieb die Aktivitätssteigerung der Schilddrüse im mikroskopischen Bild aus. Der thyroxinegebundene und der nicht thyroxinegebundene Jodgehalt der Schilddrüse war unter einer Pyrazolonderivatapplikation vermindert. Außerdem kam es während einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten zu einer Verminderung des PBJ im Serum, des Körpergewichtes, der Spontanität, des basalen Oxydationsstoffwechsels sowie der Leberatmung. Bei hypophysektomierten Tieren und am isolierten Lebergewebe wurde dagegen unter der Einwirkung von Pyrazolonderivaten keine wesentliche Veränderung der Leberatmung beobachtet. Die Kaulquappenmetamorphose wurde durch Pyrazolonderivate teilweise

genemat, bei einer gleichzeitigen Gabe von Pyrazolonderivaten und Schilddrüsenhormonen kam es jedoch teilweise auch zu einer Hemmung der thyroxinbedingten Metamorphosebeschleunigung. Die thyreoidale Radiojodaufnahme war kurz nach Applikationsbeginn mit relativ niedrigen Pyrazolonderivatdosen erhöht, ging jedoch ebenso wie der thyreoidale Radiojodumsatz bei steigenden Pyrazolonderivatmengen in eine zunehmende Hemmung über, die renale Radiojodausscheidung nahm immer mehr zu. Bei einer längeren Applikation von Pyrazolonderivaten wurde eine Hemmung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des thyreoidalen Radiojodumsatzes festgestellt, später kam es wieder zu einer Normalisierung der Radiojodspeicherung in der Schilddrüse. Am isolierten Schilddrüsenengewebe wurde mit steigender Pyrazolonderivatzufuhr eine zunehmende Hemmung der Radiojodaufnahme und der organischen Radiojodbindung beobachtet. Der Radiojodgehalt in verschiedenen anderen Organen war kurz nach Beginn einer Pyrazolonderivatsapplikation vermindert, nach einer längeren Verabreichung dagegen erhöht. Histologisch zeigte sich unter einer Verabreichung eines Pyrazolonderivates eine mit der Applikationsdauer zunehmende Aktivierung der thyreotropinproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens bis zur Erschöpfung.

Die bei den Tierversuchen verabreichten Pyrazolonderivatmengen lagen um das 2,5 bis 47-fache über den beim Menschen gegebenen therapeutischen Dosen. Die dabei beobachteten Strumabildungen dürften durch eine vermehrte Bildung und Ausschüttung von thyreotropem Hormon erfolgen, da während des Auftretens der Schilddrüsenvergrößerungen eine Aktivierung der thyreotropinproduzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens beobachtet wurde und bei hypophysektomierten Tieren sowie unter einer gleichzeitigen Applikation von Schilddrüsenhormonen Strumawucherungen ausblieben. Die diese thyreotrope Stimulation verursachende Senkung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels kommt wahrscheinlich durch eine Hemmung der Schilddrüsentätigkeit zustande, weil in vitro-Versuchen einmal eine direkte Hemmung der Schilddrüse nachgewiesen wurde und zum anderen ein direkter Antagonismus zwischen den Pyrazolonderivaten und der Schilddrüsenhormonwirkung ausgeschlossen werden konnte. Dabei sprechen die Tierexperimente hauptsächlich dafür, daß die Pyrazolonderivate die organische Bindung des Jodes in der Schilddrüse hemmen, was wiederum eine Hemmung der Tyrosinjodinase vermuten läßt. Daneben wurde aber auch eine Veränderung der Ultrastruktur des Thyreoglobulins durch Pyrazolonderivatgaben

diskutiert. Die durch die Pyrazolonderivate hervorgerufene Hemmung der Schilddrüsentätigkeit kann offenbar in manchen Fällen bei längerer Applikation durch die thyreotrope Stimulation der Schilddrüse überwunden werden. Eine bald nach Beginn einer Pyrazolonderivatbehandlung beobachtete Schilddrüseninaktivierung läßt an eine vorübergehende Hemmung der Hypophysentätigkeit denken, die durch eine Verdrängung der Schilddrüsenhormone durch die Pyrazolonderivate von den Bluteiweißen zustande kommen könnte. Bei einer Sättigung mit Pyrazolonderivaten käme es aber über einen Abbau der vermehrt vorhandenen freien Schilddrüsenhormone im Serum wieder zu einem Verschwinden der Hypophysenhemmung. Bei den Tierversuchen zeigte sich eine Zunahme der antithyreoidalen Wirkung der Pyrazolonderivate in der Reihenfolge Amidopyrin, Phenazon, Noramidopyrimethansulfonat, Oxyphenbutazon und Phenylbutazon. Das Fehlen einer Beeinflussung der Schilddrüse durch Isopropylaminophenazon unter bestimmten Versuchsbedingungen spricht nicht generell für eine Schilddrüsenunwirksamkeit dieses Pyrazolonderivates.

C. Die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypophysen-System im klinischen Experiment.

In der Klinik wurde die Wirkung von Pyrazolonderivaten auf das Schilddrüsen-Hypophysensystem von Euthyreoten, Hypothyreoten und Hyperthyreoten untersucht. Bei Euthyreoten konnte unter einer verhältnismäßig kurzfristigen Applikation von Phenylbutazon keine wesentliche Änderung des Schilddrüsenvolumens beobachtet werden. Dagegen kam es unter einer Verabreichung von Amidopyrin zu einer Heilung eines toxischen Adenoms. Histologisch zeigte sich nach der tödlichen Vergiftung eines Säuglings durch Amidopyrin eine Aktivierung der Schilddrüse und der Hypophyse. Bei Euthyreoten konnte während einer Applikation von Pyrazolonderivaten durchschnittlich keine wesentliche Veränderung des PBJ im Serum, des Grundumsatzes oder von klinischen Schilddrüsenfunktionszeichen festgestellt werden. Bei Hyperthyreoten trat jedoch unter einer Verabreichung von Pyrazolonderivaten eine Senkung des PBJ im Serum und des Grundumsatzes sowie ein Rückgang der klinischen Hyperthyreosezeichen auf. Bei Hypothyreoten kam es wiederum unter einer Pyrazolonderivatapplikation zu einer Verschlimmerung der klinischen Hypothyreosezeichen. Die thyreoidale Radiojodaufnahme und der thyreoidale Radiojodumsatz war bei Euthyreoten kurz nach Beginn einer Pyrazolonderivatbehandlung nicht wesentlich gehemmt. Bei einer

mehrtägigen Gabe wurde jedoch eine signifikante Verminderung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des thyreoidalen Radiojodumsatzes sowie eine Erhöhung der renalen Radiojodausscheidung festgestellt. Dabei konnte die thyreoidale Aufnahmehemmung für Radiojod durch die gleichzeitige Anwendung eines Pyrazolonderivates und Thyreotropin unterdrückt werden. Kurz nach Abbruch der Pyrazolonderivatbehandlung kam es zu einer Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme. Bei einer längeren Pyrazolonderivatapplikation zeigte sich eine Tendenz zur Normalisierung der thyreoidalen Radiojodaufnahme und des thyreoidalen Radiojodumsatzes.

Die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten führte bei Euthyreoten, Hyperthyreoten und Hypothyreoten zu unterschiedlichen Auswirkungen auf das Schilddrüsen-Hypophysensystem. Das Fehlen von sichtbaren Zeichen einer Schilddrüsenhemmung bei Euthyreoten kurz nach Beginn einer Pyrazolonderivatbehandlung könnte an einem noch unwirksamen Plasmaspiegel des Pyrazolonderivates, aber auch an einem zu kurzen Bestehen des intrathyreoidalen Hormonsyntheseblockes liegen. Bei einer mehrtägigen Applikation von Pyrazolonderivaten käme es dagegen zu einem manifesten Hormonsyntheseblock in der Schilddrüse, der über einen Jodrückstau zu einer verminderten Radiojodaufnahme, zu einer vermehrten renalen Radiojodausscheidung und zu einem verminderten Radiojodumsatz führen würde. Da aber in diesen Fällen keine Zeichen eines verminderten peripheren Schilddrüsenhormonspiegels auftraten, wurde die Hemmung der Schilddrüsenhormonproduktion offenbar zumindest teilweise durch eine Mobilisierung der Hormonreserven im Kolloid ausgeglichen. Bei einer längeren Applikation von Pyrazolonderivaten kann der intrathyreoidale Hormonsyntheseblock wohl auch durch die anhaltende thyreotrope Stimulation funktionell ausgeglichen werden, wofür auch die Unterdrückung der antithyreoidalen Pyrazolonderivatwirkung durch gleichzeitige Gaben von TSH sprechen. Reicht die funktionelle Stimulierung der Schilddrüse jedoch nicht aus, so konnte es zu einer gewebsbildenden Stimulation der Schilddrüse kommen. Bei einer Verminderung der TSH-Reserve wäre es auch denkbar, daß es zu keiner Überwindung des intrathyreoidalen Hormonbildungsblockes kommt und damit zur Ausbildung von Zeichen eines peripheren Schilddrüsenhormonmangels. Bei Hypothyreoten reicht die TSH-Stimulation ohnehin schon nicht zur Aufrechterhaltung einer normalen Schilddrüsenfunktion aus. Daher kann eine zusätzliche Hemmung der Schilddrüsenhormonsynthese

durch Pyrazolonderivate bei Hypothyreoten nicht durch eine vermehrte TSH-Stimulation kompensiert werden. Es dürfte also bei Hypothyreoten unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten sehr schnell zu einem weiteren Absinken des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels und damit zu einer Verschlechterung des klinischen Myxödembildes kommen. Bei Hyperthyreoten handelt es sich wahrscheinlich um eine von der hypophysären Stimulation unabhängige Überproduktion von Schilddrüsenhormonen. Die Hemmung der Hormonsynthese in der Schilddrüse durch Pyrazolonderivate wurde daher bei Hyperthyreoten zu einer Verminderung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels führen, die nicht durch eine entsprechende TSH-Stimulation ausgeglichen werden kann. Es ist daher bei Hyperthyreoten unter einer Pyrazolonderivatbehandlung mit einer dauerhaften Senkung des peripheren Schilddrüsenhormonspiegels und damit mit einer Besserung der thyreotoxischen Erscheinungen zu rechnen.

D. Wirkungen verschiedener Faktoren auf das Schilddrüsen-Hypophysen-System während einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten.

Bei Strumabildungen unter einer Behandlung von Rheumatikern mit Pyrazolonderivaten kann es außerdem zu einer Beeinflussung der Schilddrüse durch verschiedene endogene und exogene Faktoren kommen. Während einer Applikation von Kortikosteroiden bzw. ACTH wurde sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch eine antithyreoidale Wirkung beobachtet. Bei Rheumatikern zeigte sich bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Pyrazolonderivaten und Kortikosteroiden eine Erhöhung der maximalen Strumagrößen und eine erhebliche Zunahme der Strumahäufigkeit gegenüber der alleinigen Pyrazolonderivatbehandlung. Ähnlich kann Jod bei Mensch und Tier eine antithyreoidale Wirkung entfalten. Bei einer gleichzeitigen Applikation von Pyrazolonderivaten und Jod kam es zu einer Verstärkung der antithyreoidalen Wirkung der Pyrazolonderivate. Desgleichen wurde ein antithyreoidaler Effekt bei Vitamin A-Gaben im klinischen und im Tierexperiment festgestellt. In der Rheumatherapie führte eine gleichzeitige Verabreichung eines Pyrazolonderivates und Vitamin A zu einer Verstärkung der antithyreoidalen Pyrazolonderivatwirkung. Beim Menschen wurde eine Häufung von Strumen in Jodmangelgebieten beobachtet. Die Strumahäufigkeit unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten war in diesen sog. endemischen Strumagebieten höher als in kropffreien Landschaften. Außerdem können wohl verschiedene latente Enzymdefekte

bei der Schilddrüsennormonsynthese die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate verstärken. Auch beim akuten und beim chronischen Rheumatismus kann es zumindest vorübergehend zu einer verminderten Schilddrüsenfunktion kommen. Es wäre daher denkbar, daß die antithyreoidale Wirkung der Pyrazolonderivate auch durch die rheumatische Grundkrankheit erhöht wird. Da im Wachstumsalter einmal geringere Schilddrüsenhormonreserven im Kolloid vorliegen, zum anderen aber ein erhöhter peripherer Schilddrüsenhormonumsatz stattfindet, ist es verständlich, daß es in diesem Lebensabschnitt durch Pyrazolonderivatgaben schneller zu Strumabildungen kommt als bei Erwachsenen. Umgekehrt scheint es im höheren Lebensalter infolge eines verminderten peripheren Schilddrüsenhormonverbrauches seltener durch Pyrazolonderivatgaben zu Schilddrüsenvergrößerungen zu kommen. Die Schilddrüsenfunktion zeigt keine Geschlechtsabhängigkeit. Auch unter einer Applikation von Pyrazolonderivaten konnten keine geschlechtsgebundenen Schilddrüsenveränderungen festgestellt werden.

VII. Literaturverzeichnis.

- Ackermann N.B., Smith R.W., Miller J.M. (1961): Interactions of hydrocortisone and thyrotropin on thyroid secretion of intact dogs.
Metabolism 10, 27
- Adlersberg D., Schaefer L.E., Drachman S.R. (1950): Development of hypercholesterinemia during cortisone and ACTH therapy.
The journal of the American medical association 144, 909
- Adlersberg D., Schaefer L.E., Drachman S.R. (1951): Studies on hormonal control of serum lipid partition in man.
The journal of clinical endocrinology 11, 67
- Albert A., Tenney A., Lorenz N. (1952): The effect of cortisone and corticotropin on the biologic decay of thyroidal radioiodine.
Endocrinology 50, 324
- Alexander (1884): Ueber das Antipyrin und seine Wirkung bei fieberhaften Krankheiten.
Breslauer ärztliche Zeitschrift 6, 129
- Alfert M., Bern H.A., Kahn R.H. (1955): Hormonal influence on nuclear synthesis.
Acta anatomica 23, 185
- Anbar M., Guttman S., Rodan G., Stein J.A. (1965): The determination of the rate of deiodination of thyroxine in human subjects.
The journal of clinical investigation 44, 1986
- Andreeva O.D. (1956): Zit. Heidelmann 1959
- D'Angelo S.A. (1951): The effect of acute starvation on the thyrotropic hormone level in the blood of the rat and mouse.
Endocrinology 48, 341
- Arden G.P. (1954): The value of phenylbutazone on orthopaedic conditions.
Rheumatism 10, 44
- Arnot D.G., Emery E.W., Fraser R., Hobson Q.J.B. (1949): Urinary excretion of radioiodine as diagnostic test in thyroid disease.
The lancet 2, 460

- Aruin L.I. (1964): Veränderungen der Nebennierenrinde beim Rheumatismus (Histologische und histochemische Untersuchungen). Arch. Patol. (Moskau) 26, H 11, 23
- Aubertin u.M. (1913): Zit. Parhon u.M. 1957
- Auer A. (1922): "Novalgin", ein neues Antipyretikum und Analgetikum. Deutsche medizinische Wochenschrift 48, 91
- Bansi H.W. (1941): Über leichte Formen der Schilddrüsenunterfunktion. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 38, 400
- Bansi H.W. (1953): Jod.
In: Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, (Springer Heidelberg)
- Bansi H.W. (1955): Krankheiten der Schilddrüse.
In: Bangmann G., Frey W., Schwiegk H.: Handbuch der inneren Medizin, Bd. VII/1 (Springer Berlin)
- Bansi H.W. (1961): Jod.
In: Schwiegk H., Turba F. Künstliche radioaktive Isotope in Pathologie, Diagnostik und Therapie, Bd. II (Springer Berlin)
- Baranska W., Gietka J. (1964): Badania nad wplywem butazolidyny na obraz morfologiczny tarczycy szczurow. Reumatologia Polska 2, 55
- Barker S.B. (1948): Determination of protein-bound iodine. The journal of biological chemistry 173, 715
- Barker S.B., Humphrey M.J. (1950): Clinical determination of protein-bound iodine in plasma. The journal of clinical endocrinology 10, 1136
- Barker S.B., Humphrey M.J., Soley M.H. (1951): The clinical determination of protein-bound iodine. The journal of clinical investigation 30, 55
- Bastenie P.A., Ersman A.M. (1957): Effet de la cortisone sur l'action périphérique de la thyroxine et de la triiodothyronine. Helvetia medica acta 24, 188
- Battaglia G., Masiero L., Casson F. (1962): Funzionalità tiroidea e fenilbutazone. Archivio di patologia e clinica medica 38, 286
- Becker K.L., Ferguson R.H., McConahey W.M. (1963 a): Clinical observation on rheumatoid arthritis associated with Hashimoto's thyroiditis. Proceedings of the staff meetings of the Mayo clinic 38, 153

Becker K.L., Ferguson R.H., Mc Conahey W.M. (1963 b): The connective-tissue disease and symptoms associated with Hashimoto's thyroiditis. The New England journal of medicine 268, 277

Beckers C. (1962): L'hormogenese dans les goitres endemique et sporadique.

Arschia Bruxelles

Beckers C., De Visscher M. (1963): Thyroid proteins on sporadic nontoxic goiters.

The journal of clinical endocrinology 23, 149

Beckers C., Malvaux P., De Visscher M. (1966): Quantitative aspects of the secretion and degradation of thyroid hormones during adolescence.

The journal of clinical endocrinology 26, 202

Begg T.B., Hall R. (1963): Iodide goitre and hypothyroidism. Quarterly journal of medicine 32, 351

Behrend T. (1969): Therapie rheumatischer Erkrankungen. Therapiewoche 34, 1464

Bell G.O. (1952): Prolonged administration of iodine in the pathogenesis of simple goiter and myxedema.

Trans. Am. goiter ass. 1952, 28

Benedek T.G. (1962): Goiter formation as a result of therapy with phenylbutazone and vitamin A.

The journal of clinical endocrinology 22, 959

Benninghoff A., Goettler K. (1967): Die Schilddrüse.

Lehrbuch der Anatomie des Menschen Bd.II

Bergfeld W. (1951): Gesetzmäßiges Verhalten in der Verbreitung der endemischen Struma in Südbaden.

Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin 57, 138

Bernt O. (1967): Auftreten eines Pseudo-Basedow im Rahmen einer Langzeitbehandlung mit Prednison.

Zentralblatt für Chirurgie 92, 611

Berson S.A., Yalow R.S. (1952): The effects of cortisone on the iodine accumulating function of the Thyroid gland in euthyroid subject.

The journal of clinical endocrinology 12, 407

Berson S.A., Yalow R.S. (1954): Quantitative aspects of iodine metabolism.

The journal of clinical investigation 33, 1533

- Beyer G. (1966): Klinisch-statistische Untersuchungen über therapeutisch bedingte Strumen beim Rheumatismus im Kindesalter. Zeitschrift für Rheumaforschung 25, 96
- Bland J.H., Frymoyer J.W. (1970): Rheumatic syndromes of myxedema. The New England journal of medicine 282, 1171
- Blankleder V.Z. (1966): The effect of pyramidon and chlorpromazine on the temperature and gaseous exchange in animals with experimental thyrotoxicosis.
- Patologiceskaia fiziologija i eksperimental naja terapiia 10, 28
- Bodansky O., Money W.L. (1954): Development and regression of changes during and after prolonged cortisone administration in rats. Federation Proceedings 13, 337
- Bodenstab R. (1928 a): Über die Behandlung der Polyarthrititis rheumatica acuta und chronica mit Pyramidon. Deutsches Archiv für klinische Medizin 159, 171
- Bodenstab R (1928 b): Über die Behandlung der Polyarthrititis rheumatica acuta und chronica mit Pyramidon. Dissertation Hamburg
- Bodlund U., Gyllenstein L. (1954): Influence of cortisone acetate on thyroid stimulation by means of thyrotropic hormone in young guinea pigs. Acta physiologica scandinavica 32, 163
- Böhlau V. (1952): Die Steigerung des Energieumsatzes bei der Endokarditis lenta. Zeitschrift für die gesamte innere Medizin 7, 691
- Bogoroch R., Timiras R. (1951): The response of the thyroid gland of the rat to severe stress. Endocrinology 49, 548
- Boixet EB. (1966): Efectos secundarios de la fenilbutazona. Revista Espanola Reumatismo 11, 44
- Boland E.W., Heddley N.E. (1951): Results of long-continued cortisone administration in rheumatoid arthritis. California medicine 74, 416
- Boland E.W. (1957): Prednisone and prednisolone in rheumatoid arthritis, an evaluation of their therapeutic efficiency. Medical clinics of North America 41, 553

- Bondy P.K., Hagewood M.A. (1952): Effect of stress and cortisone on plasma protein-bound iodine and thyroxine metabolism in rats. *Proceedings of the society for biology and medicine* 81, 328
- Boos R., Muller W. (1966): Schilddrüsenantikörper bei der chronischen Polyarthritits. *Zeitschrift für Rheumaforschung* 25, 109
- Borghi U., Giberti A., Marsciani R. (1954): Influenza della butazolidina sul gozzo da propil-tiuracile nel ratto. *Folia endocrinologica* 7, 59
- Brakier T. (1961): Hypertrophie thyroïdienne apres phenylbutazone. *Revue medicale de Liege* 16, 217
- Brauch F. (1959): Magen-Darm-Komplikationen bei moderner anti-rheumatischer Behandlung. *Medizinische Klinik* 54, 1629
- Braverman L.E., Damber N.A., Ingbar S.H. (1966): Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. *The journal of clinical investigation* 45, 1273
- Brodie B.B., Axelrod J. (1950 a): The fate of antipyrine in man. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 98, 97
- Brodie B.B., Axelrod J. (1950 b): The fate of aminopyrine (Pyramidon) in man and methods for the estimation of aminopyrine and metabolites in biological material. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics* 99, 171
- Brodie B.B., Lowman E.W., Burns J.J., Lee P.R., Chenkins T., Goldman A., Weiner M., Steele J.M. (1954): Observations on the anti-rheumatic and physiologic effects of phenylbutazone (Butazolidin) and some comparisons. *The American journal of medicine* 16, 181
- Brown H., Reingold A.M., Samson M. (1953): The determination of protein-bound iodine by dry ashing. *The journal of clinical endocrinology* 13, 444
- Brown-Grant K., v. Euler C., Harris G.W., Reichlin S. (1954 a): The measurement and experimental modification of thyroid activity in the rabbit. *The journal of physiology* 126, 1
- Brown-Grant K., Harris G.W., Reichlin S. (1954 b): The effect of emotional and physical stress on thyroid activity in the rabbit. *The journal of physiology* 126, 29

- Brownstone S., Pitt-Rivers R. (1959): The effect of iodopyrine on the thyroid gland of the rat.
The lancet 2, 376
- Bruger M., Hollander V.P. (1951): Extrathyroidal hypermetabolism: Classification and discussion including three illustrative case reports
Annals of internal medicine 35, 1260
- Brush B.E., Altland J.K. (1952): Goiter prevention with iodized salt: results of a thirty-year study.
The journal of clinical endocrinology 12, 1380
- Buchanan W.W., Crooks J., Alexander W.D., Koutras D.A., Wayne E.J., Gray K.G. (1961): Association of Hashimoto's thyroiditis and rheumatoid arthritis.
The lancet 1, 245
- Burns J.J., Rose R.K., Chenkins T., Goldman A., Schubert A., Brodie B.B. (1953): The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolidin) in man and a method for its estimation in biological materials
The journal of pharmacology and experimental therapeutics 109, 346
- Burns J.J., Rose R.K., Goodwin S., Reichenenthal J., Horning E.C., Brodie B.B. (1955): The metabolic fate of phenylbutazone (Butazolidin) in man.
The journal of pharmacology and experimental therapeutics 113, 481
- Burrows B., Niden A.H., Barclay W.R. (1960): Goiter and myxedema due to iodide administration.
Annals of internal medicine 52, 858
- Capra P. (1949): Zit. Gros 1956
- Carpenter E., Holmgren A.K. (1960): The effect of excess vitamin A in the basal metabolism and on the histology of the thyroid and anterior pituitary glands of young female rats.
The anatomical records 138, 339
- Castenfors H., Lövgren O., Allgoth A.M. (1956): The antithyroid effect of phenylbutazone.
Acta rheumatica scandinavica 2, 244
- Catz B., El-RAWI J., Geiger E., Starr P. (1953): Differences in the effect of cortisone, compound F and ACTH on the thyroid as revealed by microhistometry.
The journal of clinical endocrinology 13, 878
- Chavarria C., Munos-Ferreira G., Guevara G., Rupp J.J., Paschkis K.E. (1960): Butanol-insoluble iodinated compound in the plasma of a goitrous cretin.
The journal of clinical endocrinology 20, 894

- Chesky V.E., Dreesse W.C., Duboczky B.O., Hall N.H., Hellwig C.A.
(1953): Clinical value of serum thyroxine determination.
The American journal of clinical pathology 23, 41
- Chevallier A. (1934): Zit. Schulze u.M. 1939
- Chevallier A. (1936): Zit. Schulze u.M. 1939
- Chevostek, Charcot, Moebius, Gayne, Descant, Lewellyn, Jones
(1903-1919): Zit. Parhon u.M. 1957
- Childs D.S., Keating F.R., Hall J.E., Williams M.M.D., Power M.H.
(1950): The effect of varying quantities of inorganic iodide (carrier)
on the urinary excretion and thyroidal accumulation of radioiodine
in exophthalmic goiter.
The journal of clinical investigation 29, 726
- Chiti E., Benvenuto R. (1955a): Modificazioni istologiche indotte
dal fenilbutazone negli organi e nelle ghiandole endocrine.
Archivio e Maragliano di patologia e clinica 10, 819
- Chiti E., Capponi G. (1955b): Comportamento dell'A.D.S., del Q.R. e
dell'J.S.P. in soggetti eucrini ed ipertiroidei, dopo trattamento
con fenilbutazone.
Archivio e Maragliano di patologia e clinica 10, 1215
- Choufoer J.C. (1961): Further observations on congenital hypo-
thyroidism with defective dehalogenation of iodotyrosines.
In: Advances in thyroid research (Pergamon London)
- Choufoer J.C., Van Rhijn M., Kassenaar A.A.H., Querido A. (1963):
Endemic goiter in Western New Guinea: Iodine metabolism in goitrous
and nongoitrous subjects.
The journal of clinical endocrinology 23, 1203
- Choufoer J.C., Querido A. (1964): Goitre and hypothyroidism caused
by defective dehalogenation of iodotyrosines.
In: Colloque sur les hormones thyroïdiennes. Expos. ann. biochim. med. 25,
213
- Claude (u.M.): Zit. Parhon u.M. 1957
- Clayton G.W., Smith J.D., Leiser A. (1958): Familial goiter with
defect in intrinsic metabolism of thyroxine without hypothyroidism.
The journal of pediatrics 52, 129
- Clements F.W. (1960): Health significance of endemic goitre and
related conditions.
In: Endemic Goitre, WHO Genf

- Correa P., Welsh R.A. (1960): The effect of excessive iodine intake on the thyroid gland of the rat.
Archives of pathology 70, 247
- Costa A., Cetini G., Cottino F., Ferrara G.C., Ferraris G.M., Fregola G., Marocco F. (1957): Le metabolisme de l'iode dans le goitre endemique.
Revue Lyon. med. 6, 1127
- Cottino F., Colombo G., Ferrara G.C., Costa A. (1961): Investigations on the metabolism of the thyroid hormone in children by means of radiothyroxine.
Panminerva 3, 471
- Coulaud E. (1955): Action du P.A.S., de l'isoniazide et de substances voisines sur le thyroide du rat.
Revue de la tuberculose 19, 583
- Cuddihy R.G. (1966): Thyroidal iodine-131 uptake, turnover and blocking in adults and adolescents.
Health physics Pergamon press 12, 1021
- Curakova S.A. (1965): Thyreotrope Funktion der Hypophyse bei Patienten mit rheumatischem Fieber (Russisch).
Probl. endocrinol. (Moskau) 11, H. 5, 21
- Currie J.P. (1952): Treatment of rheumatoid arthritis with Butazolidin.
The lancet 1, 15
- Danopoulos E., Melissinos K. (1954): Über akute primär-rheumatische Thyreoiditis.
Deutsche medizinische Wochenschrift 79, 1729
- Danopoulos E. (1965): Treatment of thyroid adenoma with amidopyrine.
The lancet 1, 560
- Danowski T.S., Johnston S.Y., Price W.C., Mc Kelvy M., Stevenson S.S., Mc Cluskey E.R. (1951): Proteinbound iodine in infants from birth to one year of age.
Pediatrics 7, 240
- Danowski T.S. (1962): Thyroid.
In: Clinical endocrinology Bd. II (Wilkins & Williams Baltimore)
- Debre R., Marie J., Tubiana M., Michel R., Royer P., Leveque S. (1958): Le cretinisme goitreux sporadique par anomalie congenitale de l'hormonosynthese thyroïdienne.
Sem. hop. Paris 34, 5
- Deiss W.P., Albright E.C., Larson F.C. (1952): A study of the

nature of the circulating thyroid hormone in euthyroid and hyperthyroid subjects by use of paper electrophoresis.

The journal of clinical investigation 31, 1000

Dietrich H.E. (1936): Vitaminbehandlung der Schilddrüsenüberfunktion mit Vogan.

Munchner medizinische Wochenschrift 83, 313

Doljan 1909: Zit. Bartholomäus 1957

Ducommun P., Sakiz E., Guillemin R. (1966): Lability of plasma TSH levels in the rat in response to nonspecific exteroceptive stimuli. Proceedings of the society for experimental biology and medicine 121, 921

Ducommun P., Vale W., Sakiz E., Guillemin R. (1967): Reversal of the inhibition of TSH secretion due to acute stress. Endocrinology 80, 953

Durnham J.R., Crooke R.E., Lancaster J.W., Man E.B. (1954): Serum Butanol-extractable iodine values of children under ten years of age.

A.M.A. American journal of diseases of children 87, 468

Edmunds H.T. (1955): Acute thyreoiditis from potassium iodide. British medical journal 1, 354

Edwards D.A.W., Rowlands E.N., Trotter W.R. (1954): The mechanism of the goitrogenic action of p-aminosalicylic acid. The Lancet 2, 1051

Eger W. (1955 a): Über den Einfluß subletaler Butazolidindosen auf das innersekretorische System und die inneren Organe weißer Ratten.

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 224, 1

Eger W. (1955 b): Der Einfluß des Butazolidins auf die Schilddrüse. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 225, 170

Eger W. (1955 c): Zur Frage der Beziehung der Schilddrüse zur rheumatischen Entzündung. Medizinische 1955, 278

Eger W., Fernholz J. (1965): Über den thyreostatischen Effekt des Phenylbutazon und des Oxyphenbutazon unter dem Einfluß des Trijodthyronins.

Med. pharmacol. exp. 13, 17

Ehrlich W. (1963): Klinische Erfahrungen mit peroraler Medikation von Iomalol bei primär-chronischer und chronischer Polyarthritidis rheumatica.

Medizinische Welt 22, 1235

Eichhorn O. (1955): Die Problematik der Schilddrüsenfunktionsprüfungen mit Radiojod in Jodmangelgebieten.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 85, 879

Endemic goiter (1958):

Federation proceedings 17, 57

Engleman E.P. (1952): Studies of Butazolidin and Butapyrin in patients with rheumatic disease.

Annales of rheumatic diseases 11, 297

Erfurth G. (1951): Endemischer Kropf (Thyreopathie) in Südthüringen.

Das deutsche Gesundheitswesen 2, 340

Ermans A.M., Bastenie P.A., Galperin H., Beckers C., Van den Schrieck H.G., De Visscher M. (1961): Endemic goiter in the Uele region.

II. Synthesis and secretion of thyroid hormones.

The journal of clinical endocrinology 21, 996

Ermans A.M., Dumont J.E., Bestanie P.A. (1963): Thyroid function in a goiter endemic: I. Impairment of hormone synthesis and secretion in the goitrous gland.

The journal of clinical endocrinology 23, 539

Exer B. (1956): Über die Wirkung von Phenylbutazon auf den Tricarbonsäurezyklus und andere Fermentsysteme.

Experientia 12, 294

Ezrin C., Mc Lachlan M., Walter E.P., Volpe R. (1961): "Iodide-myxedema" in patients with chronic chest disease.

The Canadian medical association journal 85, 287

Falta W. (1936): Vitamin als Mastmittel.

Wiener klinische Wochenschrift 49, 254

Farrant R. (1914 a): The pathological changes of the thyroid in disease.

The British medical journal 1, 470

Farrant R. (1914 b): The pathological changes of the thyroid in disease.

The Lancet 1, 680

Fasold H. (1934): Über einige Beziehungen zwischen Vitaminhaushalt und Schilddrüsenfunktion.

Monatsschrift für Kinderheilkunde 62, 28

Fazekas I.G. (1960): Chemische und histologische Untersuchungen an den Organen eines an Pyramidonvergiftung gestorbenen Säuglings, mit besonderer Rücksicht auf den Wirkungsmechanismus.

Sammlung seltener klinischer Fälle 19, 65

Fazio B., Costa U., De Carlo M. (1955): Effetti del fenil-butazone sulla funzionalità tiroidea.

Archivio e Maragliano di patologia e clinica 11, 111

Feinberg N.D., Hoffmann D.L., Owen C.A. (1959): The effects of varying amounts of stable iodine on the function of the human thyroid.

The journal of clinical endocrinology 19, 567

v. Fellenberg F. (1926): Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jodes.

Ergebn. Physiol. 25, 176

Fellinger K., Braunsteiner H., Kolder H., Vetter H. (1953): Nebennierenrinde und Schilddrüsenfunktion.

Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 219, 440

Fellinger K. (1957): Die Nebennierenrindenhormone in der Rheumatherapie.

Zeitschrift für Rheumaforschung 16, 90

Fellinger K. (1962): Kropfentstehung und Kropftherapie.

Wiener medizinische Wochenschrift 112, 393

Ferber E., Kovacevic M. (1961): Drugi Jugoslavenski simpozij o endemskoj gušavosti.

Komnis (Zagreb)

Figdor P.P. (1964): Untersuchungen über den Einfluß des Tanderils auf den Wasser- und Elektrolythaushalt.

Wiener Zeitschrift für innere Medizin und ihre Grenzgebiete 45, 23

Fitting W., v. Eiff A.W. (1956): Über den diagnostischen Wert von Radiojodtest, Grundsatz "Grundsatz im engeren Sinne" für die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion.

Klinische Wochenschrift 34, 486

Fischer A. (1933): Endokrine Gelenkerkrankungen.

In: Rheumatismus und Grenzgebiete (Berlin)

Floyd J.C., Beierwaltes W.H., Dodson V.N., Carr E.A. (1960): Defective iodination of tyrosine a cause of nodular goiter?

The journal of clinical endocrinology 20, 881

Fowler W.S., Blackburn C.M., Helmholtz F. (1957): Determination of basal rate of oxygen consumption by open and closed-circuit methods. The journal of clinical endocrinology 17, 786

Forattini C., Benedetti A., Giacomelli F. (1953): Modificazioni istologiche di ghiandole e di altri organi dopo trattamento con fenilbutazone.

Boll. mem. soc. trav. med. int. 1, 262

Fraenkel A. (1886): Ueber Antipyrinbehandlung des acuten Gelenkrheumatismus.

Deutsche medizinische Wochenschrift 18, 751

Frankson C., Hastad K., Larsson L.G. (1959): Effects of surgical stress on the hormonal release from the thyroid gland.

Acta chirurgica scandinavica 264, 118

Fraser R. (1956): Clinical tests of thyroid function.

The lancet 2, 581

Frederickson D.S. (1951): Effect of massive cortisone therapy on thyroid function.

The journal of clinical endocrinology 11, 760

Frederickson D.S., Forsham P.H., Thorn G.W. (1952): The effect of massive cortisone therapy on measurement of thyroid function.

The journal of clinical endocrinology 12, 541

Fremont-Smith K., Iber K.L., Plough I.C. (1957): Thyroid-adrenocortical interrelations: Failure to demonstrate antagonism between triiodothyronine and hydrocortisone in man.

The journal of clinical investigation 36, 1313

Friis P., Reinicke V. (1963): The effect of predisone on the thyroid function with special reference to the in vitro uptake by erythrocytes of l-triiodothyronine labeled with I-131.

Acta endocrinologica 42, 1

Gaitonde B.B., Satoskar R.S., Dadkar N.K. (1963): Effects of drugs on radioiodine uptake by thyroid in rats.

The Indian journal of physiology and pharmacology 7, 252

Galton V.A., Pitt-Rivers R. (1959): The effect of excessive iodine on the thyroid of the rat.

Endocrinology 64, 835

Gasche P. (1946): Zur Frage des Angriffspunktes des Thiourazils.

Experientia 2, 24

- Gasche P., Druey J. (1946): Wirksamkeit schilddrüsenhemmender Stoffe auf die *Xenopus*metamorphose.
Experientia 2, 26
- De Gasperis A. (1951): Grandezza nucleare ed attivita della ghiandola tiroidea.
Biol. lat. (Milano) 4, 155
- Di George A.M., Paschkis K.E. (1957): Sporadic hypothyroidism associated with goiter.
The journal of clinical endocrinology 17, 645
- Gerbaulet K., Maurer W. (1955): Papierelektrophoretische und papierchromatographische Untersuchungen der organischen Jodverbindungen des Serums.
Strahlentherapie 33, 116 (Sonderband)
- Gibberd F.B. (1965): A survey of four hundred and six cases of rheumatoid arthritis.
Acta rheumatica scandinavica 11, 62
- Gietka J. (1960): I zenie goscca stawowego butazolidyna (na podstawie obserwacji 980 chorych).
Polski tygodnik lekarskie 15, 714
- Gietka J., Kuzminska D. (1965): Z zagadnien wola po butazolidynie.
Wiadomosci lekarskie 18, 857
- Gilbert-Dreyfus M., Zara M. (1956): Traitement du goitre simple.
Revue prat. 6, 55
- Goldenberg J.S., Rosenbaum P.J., White C., Hages M.A. (1957): The effect of operative trauma on the utilization of thyroid hormone.
Surg. gynec. obstet. 104, 295
- Goldenberg J.S., Hayes M.A., Greene N.M. (1959): Endocrine responses during operative procedures.
Annals of surgery 150, 196
- Gordon A.H., Gross J., O'Connor D., Pitt-Rivers R. (1952): Nature of circulating thyroid hormone-plasma protein complex.
Nature 169, 19
- Goth E. (1938): Behandlung der Hyperthyreose mit Vitamin A.
Fortschritte der Therapie 14, 247

Gould G. (1959): The relationship between thyroid hormones and cholesterol biosynthesis and turnover.

In: Hormones and atherosclerosis (Academic Press New York)

Grab W., Oberdisse K. (1959): Die medikamentöse Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen (Thieme Stuttgart)

Green T.W., White W.E., Engleman E.P., Krupp M.A. (1953): Effect of Butazolidin on I-131 uptake by the thyroid gland.

Proceedings of the society for experimental biology and medicine 82, 155

Greenman L., Weigand F.A., Mateer F.M., Danowski T.S. (1956): Cortisone therapy of rheumatic fever: Relation of clinical response to levels of serum protein-bound iodine, serum corticoids and urinary 17-ketosteroids.

The journal of clinical endocrinology 16, 634

Greer M.A. (1952): The role of the hypothalamus in the control of thyroid function.

The journal of clinical endocrinology 12, 1259

Greer M.A. (1957): Exophthalmos and localized pretibial myxedema in a euthyroid patient: studies with triiodothyronine.

The journal of clinical endocrinology 17, 1466

Greggermann R.J., Gaffney G.W., Shock N.W. (1962): Thyroxine turnover in euthyroid man with special reference to changes with age.

The journal of clinical investigation 41, 2065

De Groot L.J., Stanbury J.B. (1959): The syndrome of congenital goiter with Butanol-insoluble serum iodine.

The American journal of medicine 27, 586

Gros H., Kirnberger E.J. (1952): Veränderungen des jodometrisch bestimmten reduzierten Glutathions während des Verlaufes der Hepatitis epidemica und seine Beeinflussung durch BAL.

Zeitschrift für die klinische Medizin 150, 37

Gros H., Kirnberger E.J. (1954): Blutglutathion- und Grundumsatzbestimmung bei der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen.

Deutsche medizinische wochenschrift 79, 1627

Gros H., Kirnberger E.J. (1955): Der Einfluß von Thiourazilen auf den Glutathiongehalt des Blutes.

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 126, 40

Gros H. (1956): Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Butazolidins.

Klinische wochenschrift 34, 481

Haddad H.M. (1960): Rates of I-131 labeled thyroxine metabolism in euthyroid children.

The journal of clinical investigation 39, 1590

Haines S.F. (1928): Exophthalmic goiter and myxedema , report of a case.

Endocrinology 12, 55

Halmi N.S. (1952): Cortisone and action of exogenous thyrotropin in hypophysectomized rats.

Proceedings of the society for experimental biology and medicine 80, 175

Halmi N.S., Barker S.B. (1952): Histophysiological effects of cortisone on rat pituitary and thyroid.

Endocrinology 51, 127

Hamperl H. (1966): Schilddrüse.

Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie (Springer Berlin-Heidelberg-New York)

Hardy J.D., Riegel C., Erisman E.P. (1950): Experience with protein bound iodine (PBI), the effect of ACTH and cortisone on thyroid function.

American journal of medical society 220, 290

Hargraves E.A. (1958): A survey of rheumatoid arthritis in West Cornwall. A report to the Empire Rheumatism Council.

Annals of rheumatic diseases 17, 61

v. Harnack G.A., Horst W. (1962): Genetisch bedingte Störung der Schilddrüsenhormonsynthese mit Kropf und Schwerhörigkeit.

In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung von Oberdisse u. Klein (Thieme Stuttgart)

Harrop G.A., Widenhirm H., Weinstein A. (1932): Stoffwechseluntersuchungen über ein Hormon der Nebennierenrinde.

Münchener medizinische wochenschrift 1932, 171

Hart F.D., Johnson A.M. (1952): Butazolidin.

The lancet 2, 587

Harvey R.F., Ekins R.R., Elles S.M., Williams E.S. (1969): Regulation of the serum free thyroxine fraction by thyroxine-binding globuline.

The journal of endocrinology 42, lvii

Harwerth H.G. (1952): Über die Behandlung rheumatischer Krankheitsbilder mit Butazolidin und seinen Wirkungsmechanismus.

8. Congres international des maladies rhumatismales (Genf)

Harwerth H.G. (1955): Zit. Eger 1955 c

Harwerth H.G., Wöhler F. (1956): Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Butazolidin und Serumeiweißkörpern.

Proc. of the III. Europ. rheumat. congr. (Amsterdam) 1956, 613

Harwerth H.G., Wöhler F. (1957): Neuere Ergebnisse über Verteilung, Verhalten und Stoffwechselwirkungen von Butazolidin.

Zeitschrift für Rheumaforschung 16, 265

Haubold H. (1950): Kropf und soziale Struktur.

Medizinische Klinik 45, 353 und 388

Heidelmann G. (1959): Die entzündlichen Formen der rheumatischen Krankheiten.

In: Tichy H., Seidel K., Heidelmann G.: Lehrbuch der Rheumatologie (Volk und Gesundheit, Berlin)

Heidelmann G., Bergmann E. (1966): Prednison-Langzeitbehandlung bei chronischer Polyarthrititis.

Das deutsche Gesundheitswesen 21, 1973

Hench P.S., Slocumb C.H., Barnes A.R., Smith H.L., Polley H.F., Kendall E.C. (1949 a): The effect of the adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone (Compound E) on the acute phase of rheumatic fever.

Proc. staff. meet. Mayo clin. 24, 277

Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. (1949 b): The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis.

Proc. staff. meet. Mayo clin. 24, 181

Heni (1960): Cortison.

In: Kuemmerle H.P., Seim A., Rentchnick P., Goossens N.: Klinik und Therapie der Nebenwirkungen.

Henrijaan (1887): Zit. Houben 1939

Herrmann B. (1959): Über den Stoffwechsel des Butazolidins.

Medicina experimentalis 1, 170

Higgins G.M., Woods A.A., Kendall E.C. (1951): Some observations on the physiologic activity of ^{4,6}-dehydrocortisone (Diene).

Endocrinology 48, 175

Hill S.R., Reiss R.S., Forsham P.H., Thorn G.W. (1950): The effect of adrenocorticotropin and cortisone on thyroid function.

The journal of clinical endocrinology 10, 1375

Hillmann G. (1957): Untersuchungen über den Einfluß von Butazolidin auf die Biosynthese der Schilddrüsenhormone.

Klinische Wochenschrift 35, 1124

Hillmann G. (1961): Biosynthese und Stoffwechselwirkungen der Schilddrüsenhormone (Thieme Stuttgart)

Hörlin W., Linke A., Messmer E. (1955): Über die Beeinflussung der Diurese durch Pyramidon, Butazolidin und Irgapyrin.

Deutsches Archiv für klinische Medizin 201, 690

Hofbauer L. (1935): Kropf asthma, Kropftod und verwandte Zustände. Wiener medizinische Wochenschrift 1935/II, 1219 und 1253

Hollander C.S., Odak V.V., Prout T.E., Asper S.P. (1962): An evaluation of the role of prealbumin in the binding of thyroxine. The journal of clinical endocrinology 22, 617

Horst W., Rösler H. (1953): Der Transport des Hormonjodes im menschlichen Serum untersucht mit Papierelektrophorese und Radiojod. Klinische Wochenschrift 31, 13

Horst W. (1954): Neue Ergebnisse der Anwendung von J-131 in der Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. Strahlentherapie 94, 169

Horst W. (1959): Klinische Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.

In: Strahlenbiologie, Strahlentherapie, Nuclearmedizin und Krebsforschung (Thieme Stuttgart)

Horst W., Schneider C. (1962): Angeborene Anomalien des Jodstoffwechsels.

Gastroenterologica Suppl. 97, 24

Houben J. (1939): Fortschritte der Heilstoffchemie Bd. III (De Gruyter, Berlin)

Hulliger L., Walser A., Lüthy H. (1960): Beitrag zur Frage der thyreostatischen Wirkung von Butazolidin.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 47, 1348

Hunziker H. (1920 a): Kropfmessungen am Lebenden.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 50, 86

Hunziker H. (1920 b): Drei Jahre Schilddrüsenmessungen.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 50, 1009

Hurxthal L.M. (1945): Myxedema following iodine administration for goiter in girl aged six years.

Lahey clin. bull. 4, 73

Hutchinson J.H., Mc Girr E.M. (1956): Sporadic non-endemic goitrous cretinism. Hereditary transmission.
The lancet 1, 1035

Hydowitz J.D., Rose R. (1956): Goiter and myxedema following prolonged ingestion of iodine: Report of a case with evidence of unusual thyroid dysfunction.
The journal of clinical endocrinology 16, 1109

Inada M., Koshiyama K., Torizuka K., Akagi H., Migake T. (1964): Clinical studies on the metabolism of I-131-labeled L-thyroxine.
The journal of clinical endocrinology 24, 775

Ingbar S.H., Freinkel N. (1955): The influence of ACTH, cortisone and hydrocortisone on the distribution and peripheral metabolism of thyroxine.
The journal of clinical investigation 34, 1375

Ingbar S.H. (1958): Pre-albumin: a thyroxine-binding protein of human plasma.
Endocrinology 63, 256

Ingbar S.H. (1960): The interaction of the thyroid hormones with the proteins of human plasma.
Annals of the New York academy of sciences 86, 440

Inoue K., Taurog A. (1967): Digestion of I-131-labeled thyroid tissue with maximum recovery of I-131-iodothyronines.
Endocrinology 81, 319

Ippen H. (1968): Analgetica und Antirheumatika.
In: Index Pharmacorum (Thieme Stuttgart)

Isenschmid R. (1910): Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter.
Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 5, 205

Ishida K. (1930): Einfluß des Antipyrins auf den respiratorischen Gaswechsel der weißen Ratten.
Mitteilungen aus der medizinischen Akademie zu Kyoto 4, 146

Israel: Zit Houben 1939

Jacobson A.T. (1938): Clinical remarks on myxedema.
Acta medica scandinavica Suppl. 90, 269

- Jacobsen A.C., Straus B., Berson S.A. (1951): Observations on the course of Hodgkins disease treated with cortisone.
 Bull. New York Acad. Med. 27, 401
- Järvinen K.A.J., Leikola E. (1955): Non-toxic or simple goitre.
 Ann. Med. intern. Fenn. 44, 31
- Jarlov N.V. (1960): Tanderil (G 27202) in the treatment of the rheumatic disease.
 Acta rheumatica scandinavica 6, 174
- Jungst B.K., Ball F. (1965): Iatrogene Struma durch Behandlung mit Phenylbutazon.
 Archiv für Kinderheilkunde 172, 167
- Jusatz K. (1934): Untersuchungen über die Beeinflussung des Serumcholesterins durch Vitamin A.
 Klinische Wochenschrift 13, 95
- Kaiser H. (1971): Nebennierenrinde.
 In: Kuemmerle H.P., Garret E.R., Spirtz K.H.: Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie (München-Berlin-Wien)
- Kalliola H., Kalliomaäki L., Rintala A. (1957): Thyroidectomy and rheumatoid arthritis.
 Annales medicinae internae fenniae 46, 97
- Kaplan S.S. (1968): Drug-induced agranulocytosis.
 Conn. med. 32, 32
- Keating F.R., Power M.H., Berkson J., Haines S.F. (1947): The urinary excretion of radioiodine in various thyroid states.
 The Journal of clinical investigation 26, 1138
- Kempf W. (1950 a): Die parenterale Novalginanwendung als Heilanalgesie beim Rheumatismus.
 Das deutsche Gesundheitswesen 5, 1284
- Kempf W. (1950 b): Die parenterale Novalginbehandlung des rheumatischen Fiebers unter besonderer Berücksichtigung der Karditis.
 Zeitschrift für Rheumaforschung 9, 85
- Klein E. (1953): Die Jodbestimmung im Blut und in anderen Körperflüssigkeiten.
 Röntgen- und Laboratoriumspraxis 6, 120
- Klein E. (1954 a): Grundlagen und klinische Bedeutung der Blutjodbestimmung.
 Schweizerische medizinische Wochenschrift 84, 146

Klein E. (1954 b): Der Jodstoffwechsel in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Zeitschrift für Altersforschung 8, 119

Klein E. (1955): Verschiedene Zustandsformen der Schilddrüsenhormone im Blut.

Acta endocrinologica 18, 22

Klein E. (1956): Perorale Medikation von 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin und Schilddrüsenfunktion.

Arzneimittelforschung 6, 726

Klein E., Zimmermann H., Blank H. (1959): Iatrogene Störungen im endogenen Jodhaushalt.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 89, 198

Klein E. (1960 a): Biosynthese und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone.

Deutsche medizinische Wochenschrift 85, 2016

Klein E. (1960 b): Der endogene Jodhaushalt des Menschen und seine Störungen. (Thieme Stuttgart)

Klein E., Mirsche H., Reinwein D. (1961): Der periphere Thyroxinumsatz bei thyreoidalen und extrathyreoidalen Krankheiten mit und ohne Hyper- oder Hypometabolismus.

7. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Springer Berlin)

Klein E. (1962 a): Iatrogene Schilddrüsenkrankheiten.

Der Internist 3, 481

Klein E. (1962 b): Iatrogene Störungen des Jodhaushaltes.

In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung (Thieme Stuttgart)

Klein E. (1967 a): Blande Strumen.

In: Oberdisse K., Klein E.: Die Krankheiten der Schilddrüse (Thieme Stuttgart)

Klein E. (1967 b): Untersuchungsmethoden der Schilddrüse.

In: Oberdisse K., Klein E.: Die Krankheiten der Schilddrüse (Thieme Stuttgart)

Klein E. (1967 c): Physiologie der Schilddrüse.

In: Oberdisse K., Klein E.: Die Krankheiten der Schilddrüse (Thieme Stuttgart)

Klein E. (1967 d): Der Kretinismus.

In: Oberdisse K., Klein E.: Die Krankheiten der Schilddrüse (Thieme Stuttgart)

Klein E. (1967 e): Strumen durch angeborene Störungen der Jodverwertung.

In: 13. Symposion der deutschen Gesellschaft für Endocrinologie (Springer Heidelberg)

Kleinsorg H., Kruskemper H.K. (1955): Der Einfluß von Butazolidin auf die Schilddrüse.

Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie 100, 441

Klevit H.D., Eberlein W.R., Bongiovanni A.M. (1965): The iodo-proteins in the iodotyrosyl coupling defect.

The journal of clinical endocrinology 25, 585

Malinke K. (1964): Behandlung der Hypothyreose im Kindesalter.

Therapiewoche 14, 1198

Kuipers R.K.W. (1956): Erfahrungen mit Prednison bei primär chronischer Polyarthrititis.

Zeitschrift für Rheumaforschung 15, 298

Kölle G. (1969): Therapie rheumatischer Erkrankungen.

Therapiewoche 34, 1464

Korsgaard-Christensen L. (1960): Free non-proteinbound serum thyroxine.

Acta medica scandinavica 166, 133

Koutras D.A., Sfontouris J., Papasavvas K. (1964): The antithyroid activity of oxyphenbutazone (Tanderil).

Nuclear-Medizin 4, 206

Kracht J., Spaethe M. (1953): Zit. Eger 1955 a

Krohs W., Hensel O. (1961): Pyrazolone und Dioxypyrazolidine.

(Editio Cantor Aulendorf)

Kruskemper H.L. (1955 a): Über die Beziehung zwischen Schilddrüsenfunktion und rheumatischer Gewebsreaktion.

Zeitschrift für Rheumaforschung 14, 180

Kruskemper H.L. (1955 b): Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Schilddrüsen- und Nebennierenrindenhormonwirkungen im Gewebstoffwechsel.

Acta endocrinologica 19, 21

Kruskemper H.K., Marsch A. (1955): Über die antithyreoidale Wirkung von Pyrazolonderivaten.

Klinische Wochenschrift 33, 285

Kruskemper H.K. (1956): Die Bedeutung der antithyreoidalen Nebenwirkung von Pyrazolonverbindungen für die Therapie rheumatischer Erkrankungen.

Proc. of the III. Europ. rheumat. Congr. (Amsterdam)

Kruskemper H.K., Doering P. (1959): Der Einfluß von Cortison auf den Jodstoffwechsel normaler und mit thyreotropem Hormon behandelter Ratten.

Acta endocrinologica 30, 205

Kuhl W.J., Ziff M. (1952): Alteration of thyroid function by ACTH and cortisone.

The journal of clinical endocrinology 12, 554

Kühne P. (1955): Der Jodbedarf bei verschiedenen Funktionsformen der Schilddrüse.

Ärztliche Wochenschrift 10, 918

Kusakabe T., Mijake T. (1964): Thyroidal deiodination defect in three sisters with simple goiter.

The journal of clinical endocrinology 24, 456

Kuzell W.C., Schaffarzik R.W. (1952): Phenylbutazone (Butazolidin) and Butapyrin, a study of clinical effects in arthritis and gout. California medicine 77, 319

Lafaix (1923): Zit Parhon u.M. 1957

Lamberg B.A., Wahlberg P., Wegelin O., Hellström G., Fonius P.J. (1958): Iodine metabolism of endemic goitre on the Atland Islands (Finnland).

The journal of clinical endocrinology 18, 991

Lamberg B.A., Honkapohja H., Haikonen M., Jussila R., Hintze G., Axelsson E., Choufoer J.C. (1962): Iodine metabolism in endemic goitre in the east of Finland with a survey of recent data on iodine metabolism.

Acta medica scandinavica 172, 237

Lamberg B.A. (1965): Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik mit radioaktivem Jod beim endemischen Kropf.

In: Radioisotope in der Endokrinologie (Schattauer Stuttgart)

Lang (1908): Zit. Parhon u.M. 1957

Laroche G., Laroche C. (1961): Le traitement des goitres simples. Sem. hop. Paris 37, 1685

Laroche G., Laroche C.: Zit. Baranska u.M. 1964

Lasch (1934): Über die Wirkung von Vitamin A auf das Serumcholesterin beim Menschen.

Klinische Wochenschrift 1934, 1534

Lassen U.V., Clausen J. (1957): Struma ved phenylbutazonbehandling. Ugeskrift for læger 119, 875

Lauener P. (1936): 15 Jahre Kropfbekämpfung in den Schulen der Stadt Bern.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 66, 207

Leber I. (1932): Die Behandlung der Polyarthritidis rheumatica und ihrer Komplikationen mit hohen Pyramidongaben.

Münchener medizinische Wochenschrift 79, 677

Leblond C.P., Gross J. (1948): Thyroglobulin formation in the thyroid follicle visualised by the "coated autograph" technique. Endocrinology 43, 306

Lemarchand-Beraud T., Vannotti A. (1969): Relations between blood thyrotrophin level protein bound iodine and free thyroxine concentration in man under normal physiological conditions.

Acta endocrinologica 60, 315

Lenhartz (1884): Ueber Anitpyrin.

Deutsche medicinische Wochenschrift 10, 484

Leucht K. (1970): Persönliche Mitteilung.

Medizinische Poliklinik der Universität München

Lever J. (1950): Onderzoekingen betreffende de Schildklierstructuur. Proefschrift (S-Gravenhage)

Lewin L. (1899): Antipyrin.

Die Nebenwirkungen der Arzneimittel (Hirschwald Berlin)

Lian C., Lyon-Caen L., Dumery R. (1933): Le souffle continu thyroïdien supérieur signe caractéristique du syndrome basedowien.

Presse medicale (Paris) 1933, 1942

Lian C., Welte H., Dedevas H. (1950): Le souffle continu thyroïdien signe caractéristique de la maladie de graves basewow.

Paris medicale 1950, 533

Lian C. (1952): Die große Bedeutung der Auskultation der Schilddrüse bei der Diagnose des Basedow.

Presse medicale (Paris) 1952, 489

Liepelt K. (1900): Zit. Houben 1939

Liewendahl (1969): Free thyroxine in serum and its use in clinical diagnosis.

Acta endocrinologica 61, 343

Linsk J.A., Paton B.C., Persky M., Isaacs M., Kupperman H.S. (1957): The effect of phenylbutazone and a related analogue (25671) upon thyroid function.

The journal of clinical endocrinology 17, 416

Löhr H. (1936): Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. II. Die Beeinflussung des Blutjodspiegels durch Ascorbinsäure.

Naunyn Schmiedebergs Archiv 180, 344

Löhr H., Wilmanns H., Schröder H. (1941): Über den Jodgehalt von menschlichen Schilddrüsen in Schleswig-Holstein.

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 109, 730

Lövgren O. (1956): Studies on the mechanism of Butazolidin action. Proc. of the III. Europ. rheumat. Congr. (Amsterdam)

Logan J. (1957): Thyroidal depression following high doses of vitamin A.

New Zealand medical journal 55, 249

London M.G., Muirden K.D., Hewitt J.V. (1963): Serumcholesterol in rheumatic diseases.

British medical journal 5342, 1380

Lorenz E. (1950): Indikationsstellung und Therapie beim kindlichen Kropf.

Wiener klinische Wochenschrift 62, 181

Ludewig R. (1960): Wirkungsweise antithyreoidaler Substanzen.

Das deutsche Gesundheitswesen 15, 2313

Ludwig K.S. (1950): Das Zellvolumen in der Schilddrüse normaler sowie mit Thiourazil und Thyroxin behandelter Ratten.

Acta anatomica 11, 146

Malvaux P. (1967): Le métabolisme de l'iode au cours de l'adolescence. (These Paris)

Man E.B., Kydd D.M., Peters J.P. (1951): Butanol extractable iodine of serum.

The journal of clinical investigation 30, 531

Man E.B., Pickering D.E., Walker J., Cooke R.E. (1952): Butanol-extractable iodine in serum of infants.

Pediatrics 9, 32

Maranon (1914): Zit. Parhon u.M. 1957

Marine D., Kimball O.P. (1921): Prevention of simple goiter in man. The journal of the American medical association 77, 1068

Marine D., Baumann J., Webster B. (1930): Value of hexuronic acid in the treatment of Graves disease with suprarenal cortex.

Proc. soc. exper. biol. med. 28, 327

Marrazzi G. (1961): Ricerche ed osservazioni sull'impiego dell'associazione isopropilamino antipirina-fenilbutazone nella terapia delle malattie reumatiche.

Minerva medica 52, 3563

- Martin K.A. (1927): Conditions under which iodine will cause changes in basal metabolic rate in man, its occurrence in conditions other than that of Graves disease.
American journal of medical science 174, 648
- Mathies H. (1971): Persönliche Mitteilung.
Medizinische Poliklinik der Universität München
- Maurer W., Reichenbach L. (1952): Über die Bindung des organischen Jods im Serum an einzelne Serum-Eiweißfraktionen.
Die Naturwissenschaften 39, 261
- Maurer W., Müller E.A. (1953): Zur Frage der Transportfunktion einzelner Serum-Eiweiß-Fraktionen für die organischen Jodverbindungen des Serums (Papieroelektrophoretische Untersuchungen von J-131-markierten Seren bei niedriger und hoher Strahlenbelastung der Schilddrüse).
Biochemische Zeitschrift 324, 325
- May H. (1928): Zur Lebenskurve der Schilddrüse im Kropfland und in kropffreier Gegend.
Archiv für klinische Chirurgie 149, 501
- Mayer S.W., Kelly F.H., Morton M.E. (1956): The direct antithyroid action of reserpine, chlorpromazine and other drugs.
The journal of pharmacology and experimental therapeutics 117, 197
- Mc Gavack T.H., Seegers W. (1959): Status of the thyroid gland after age of 50.
Metabolism 8, 136
- Mc Girr E.M., Hutchinson J.H. (1955): Dysgenesis of the thyroid gland as a cause of cretinism and juvenile myxedema.
The journal of clinical endocrinology 15, 668
- Mc Girr E.M., Hutchinson J.H., Clement W.E. (1956): Sporadic non-endemic goitrous cretinism.
The lancet 2, 906
- Mc Girr E.M. (1962): Dyshormogenesis as a cause of sporadic cretinism and goitre.
In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung (Thieme Stuttgart)
- Means J.H., De Groot L.J., Stanbury J.B. (1963): The thyroid and its diseases.
(Mc Graw-Hill New York)

- Meckstroth C.V., Rapport R.L., Curtis G.M., Simcox S.J. (1952): The laboratory diagnosis of extrathyroidal hypermetabolism. The journal of clinical endocrinology 12, 1373
- Megevand A., Methien H., Royer P. (1961): Anomalies scellétiques et troubles du métabolisme du calcium dans des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant.
- 19 Congr. ass. pédiat. lang. Franc Bd. I (Basel-New York)
- Mercke F. (1964): Weshalb unser Kochsalz am 1. September 1962 endlich höher jodiert wurde.
- Praxis 53, 1388
- Merkelbach O. (1939): Larviertes Myxödem.
- Medizinische Klinik 26, 872
- Mertz D.P., Sanwald R., Müller L. (1959): Über den diagnostischen Wert der effektiven Halbwertszeit von J-131 als Parameter für den Jodumsatz in der Schilddrüse.
- Deutsche medizinische Wochenschrift 84, 1901
- Meyer W. (1969): Persönliche Mitteilung.
- Allgemeines Krankenhaus Eilbeck Hamburg
- Michels W. (1965): Larynxbefunde bei substernaler Struma.
- Zeitschrift für Laryngologie und Rhinologie 35, 271
- Van Middlesworth L., Berry M.M. (1951): Iodine metabolism during anorexia, nephrectomy, trauma, avitaminosis, and starvation in the rat.
- American journal of physiology 167, 576
- Van Middlesworth L. (1954): Radioactive iodide uptake of normal newborn infants.
- A.M.A. American journal of diseases of children 88, 439
- Mikhailov Y.M. (1966): Die Wirkung von einigen Kortikosteroiden und ACTH auf die funktionelle Tätigkeit der Schilddrüse unter experimentellen und klinischen Bedingungen (Russisch).
- Problemy endocrinologii gormonotevgii 12, 5
- Milcu S.M. (1955): Zit Parhon u.M. 1957
- Milne K., Greer M.A. (1962): Comparison of the effects of propylthiouracil and sulfadiazine on thyroidal biosynthesis and the manner in which they are influenced by supplemental iodide.
- Endocrinology 71, 580
- Moll W. (1966): Therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Phenylbutazon-Isopyrin-Kombinationspräparates.
- Praxis 55, 1430
- Money W.L., Kirschner L., Kraititz L., Merrill P., Rawson R.W. (1950): Effects of adrenal and gonadal products on the weight and radioiodine

uptake of the thyroid gland in the rat.

The journal of clinical endocrinology 10, 1282

Money W.L., Kraititz L., Fager J., Kirschner L., Rawson R.W. (1951 a):
The effects of various steroids on the collection of radioactive
iodine by the thyroid gland of the rat.

Endocrinology 48, 682

Money W.L., Fager J., Lucas V., Rawson R.W. (1951 b): Effect of
vitamin A and compound L on the thyroid, adrenal and lymphoid tissue
of the rat.

The journal of clinical endocrinology 11, 747

Money W.L., Fager J., Lucas V., Rawson R.W. (1952): The effect of
vitamin A and Reichlin's compound L on the thyroid, adrenal and
lymphoid system of the rat.

Endocrinology 51, 87

Morgans M.E., Trotter W.R. (1953): Two cases of myxedema attributed
to iodide administration.

The lancet 2, 1335

Morgans M.E., Trotter W.R. (1955): The antithyroid effect of phenyl-
butazone.

The lancet 1, 164

Morgans M.E., Trotter W.R. (1959): Iodopyrine as a cause of goitre.

The lancet 2, 374

Morton M.E., Chaikoff J.I., Rosenfeld S. (1944): Inhibiting effect
of inorganic iodide on formation in vitro of thyroxine and diiodo-
tyrosine by surviving thyroid tissue.

The journal of biological chemistry 154, 381

Müller H. (1888): Ueber toxische Nebenwirkungen des Antipyrins.

Correspondenz-Blatt fuer Schweizer Aerzte 18, 681

Müller H. (1891): Zit. Houben 1939

Murray J.P.C., Stewart R.D.H. (1967): Iodide goitre.

The lancet 1, 922

Myant N.B. (1953): Comparison of the effects of thiouracil, thyroxine
and cortisone on the thyroid function of rabbits.

The journal of physiology 120, 288

Nagataki S., Ingbar S.H. (1964): Relation between quantitative and
qualitative alterations in thyroid hormone synthesis induced by vary-
ing doses of iodide.

Endocrinology 74, 731

Neumann K.H. (1963): Die Morphokinetik der Schilddrüse (Fischer
Stuttgart).

Nixon P.G.F. (1957): Recurrent myxedema and goitre attributed to potassium iodide.

British medical journal 1, 748

NN (1956): Was ist bekannt über eine antithyreoidale Wirkung von Butazolidin beim Menschen?

Deutsche medizinische Wochenschrift 81, 1033

NN (1964): Zit. Koutras u.M. 1964

Norell E. (1967 a): Kan Tanderil-behandling ge struma?

Svenska läkartidningen 64, 3480

Norell E. (1967 b): Kan Tanderil-behandling ge struma?

Svensk tandläkare tidskrift 60, 565

Oberdisse K. (1963): Anorganisches Jod oder Hormonjod in der Behandlung des Rezidivkropfes.

Wiener medizinische Wochenschrift 113, 829

Oberdisse K. (1967 a): Thyreoiditis.

In: Die Krankheiten der Schilddrüse (Thieme Stuttgart)

Oberdisse K. (1967 b): Hyperthyreose.

In: Die Krankheiten der Schilddrüse.

Oberdisse K. (1967 c): Hypothyreose.

In: Die Krankheiten der Schilddrüse.

Oehme C. (1936): Zur antithyreoidalen Wirkung der Nebennierenrinde.

Klinische Wochenschrift 15, 512

Oliner L., Jacobson M., Angera V., Kunstadter R.H. (1960): Radio-thyroxine utilization in children.

The journal of laboratory and clinical medicine 56, 933

Oliner L., Kohlenbrenner R.M., Fields T., Kunstadter R.H. (1957): Thyroid function studies in children.

The journal of clinical endocrinology 17, 61

Oppenheimer J.H., Mc Pherson H.T. (1961): The syndrome of iodide-induced goiter and myxedema.

American journal of medicine 30, 281

Oppenheimer J.H., Squief R., Surke M.J., Hauser H. (1963): Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in non-thyroidal illness.

The journal of clinical investigation 42, 1769

Oppenheimer J.H., Werner S.C. (1966): Effect of prednisone on thyroxine-binding protein.

The journal of clinical endocrinology 26, 715

- Oppenheimer J.H. (1968): Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones.
New England journal of medicine 278, 1153
- Oppermann J. (1967): Strumabildung durch Phenylbutazonbehandlung der Rheumatoid-Arthritis.
Das deutsche Gesundheitswesen 22, 2236
- O'Reilly T.J. (1960): Long-term treatment with the antirheumatic drug G 27202.
The journal of the Irish medical association 46, 106
- Paley K.R., Sobel E.S., Yalow R.S. (1958): Some aspects of thyroidal iodine metabolism in a case of iodine-induced hyperthyroidism.
The journal of endocrinology 18, 79
- Palva J.P., Mustala O.O. (1970): Drug-induced agranulocytosis, with special reference to aminophenazone.
Acta medica scandinavica 187, 109
- Parhon (u.M.) (1908): Zit. Parhon u.M. 1957
- Parhon (1909): Zit. Parhon u.M. 1957
- Parhon C.J., Pitis M., Stan M., Stanescu V., Catargi A.N. (1957): Raportul dintre reumatism si glandele endocrine (Bukarest).
- Paris J., Ford E., Lorenz N., Keating F.R., Albert A. (1955): Effect of hormones on renal clearance of radioiodine in the rat.
American journal of physiology 183, 163
- Paris J., Mc Conahey W.M., Owen C.A., Woolner L.B., Bahn R.C. (1960): Iodide goiter.
The journal of clinical endocrinology 20, 57
- Parker R.H., Beierwaltes W.H. (1961): Inheritance of defective organification of iodine in familial goitrous cretinism.
The journal of clinical endocrinology 21, 21
- Parry (1872): Zit. Parhon u.M. 1957
- Paschkis K.E., Epstein D., Cantarow A., Friedler G. (1952): Influence of adrenal hormones on thyroid function in the hypophysectomized rat.
The journal of clinical endocrinology 12, 939
- Pasternak D.P., Sokolow E.L., Ingbar S.H. (1969): Synergistic interaction of phenazone and iodide on thyroid hormone biosynthesis in the rat.
Endocrinology 84, 769

- Perera G.A., Ragan C., Werner S.C. (1951): Clinical and metabolic study of 17-hydroxycorticosterone (Kendall compound F), comparison with cortison.
- Proc. soc. biol. exper. med. 77, 326
- Perry W.F. (1951): The action of cortisone and ACTH on thyroid function.
- Endocrinology 49, 284
- Peters J.P., Man E.B. (1950): The significance of serum cholesterol in thyroid disease.
- The journal of clinical investigation 29, 1
- Petersen P., Bansi H.W. (1964): Iatrogene Strumen.
- In: Schilddrüsenhormone und Körperperipherie. Regulation der Schilddrüsenfunktion. (Springer).
- Pflüger H. (1937): Die geographische Verbreitung des Kropfes in Europa.
- Deutsches Archiv für klinische Medizin 180, 212
- Pflugfelder O. (1956): Wirkungen von Epiphysean und Thyroxin auf die Schilddrüse epiphysektomierter Leibes reticulatus Peters.
- Roux'Arch. 148, 463
- Philips A.H., Langdorn R.G. (1956): The influence of thyroxine and other hormones on hepatic TPN-cytochrome reductase activity.
- Biochemica et biophysica acta 19, 380
- Pickering D.E., Miller E.R. (1953): Thyrotropic hormone in infants and children: Differentiation between primary and hypopituitary hypothyroidism.
- A.M.A. American journal for children diseases 85, 135
- Podoba J. (1962): Endemická struma na slovensku.
- Vidavatelstvo slovenskej akademie vied (Bratislava)
- Ponchon G., Beckers C., De Visscher M. (1966): Iodide kinetic studies in newborns and infants.
- The journal of clinical endocrinology 26, 1392
- Pozuelo E.V. (1953): Zit. Wilhelm 1957, Zit. Rechenberg v. 1961
- Pulver R. (1950): Ueber Irgapyrin, ein neues Antirheumatikum und Analgetikum.
- Schweizerische medizinische Wochenschrift 80, 308
- Pulver R., Exer B., Herrmann B. (1956): Über die Beeinflussung enzymatischer Reaktionen durch Phenylbutazon und die Übertragbarkeit ferment-chemischer Befunde auf die Stoffwechselprozesse der Zelle.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 86, 1080

Puxeddu A., Hartl W. (1966): Sulla agranulocitosi allergica da medicamenti.

Haematologica archivio 51, 569

De Quervain, Mouriquand, Bouchert (1918): Zit. Parhon u.M. 1957

Quimby E.H., Mc Cune D.J. (1947): Uptake of radioactive iodine by the normal and disordered thyroid gland in children.

Radiology 49, 201

Raben M.S. (1953): Teaching clinic. Endocrine conference 3. Nov. 1952. Case history.

The journal of clinical endocrinology 13, 469

Rainer O. (1958): Zur Radiojoddiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung des Jodmangels.

Wiener klinische Wochenschrift 70, 99

Rall J.E. (1956): The role of radioactive iodine in the diagnosis of the thyroid disease.

The American journal of medicine 20, 719

Rausch L. (1950): Studien über die Bestimmung des Glutathions. Ärztliche Forschung 4, 583

Raz A., Goodman D.S. (1969): The interaction of thyroxine with human plasma prealbumin and with the prealbumin-retinol-binding complex.

The journal of biological chemistry 244, 3230

Rebarek J., Rebarek E. (1947): Nucleic acids and cytological changes in the thyroid gland after Thiouracil.

Acta physiologica scandinavica 14, 276

v. Rechenberg H.K. (1951): Die Beeinflussung des Wasserhaushaltes und des Kohlenhydratstoffwechsels durch Irgapyrin ("Irgapyrinödeme" und "Irgapyringlycosurie").

Ärztliche Wochenschrift 29, 726

v. Rechenberg H.K. (1953): Rheumatherapie mit Butazolidin. Schweizerische medizinische Wochenschrift 83, 159

v. Rechenberg H.K. (1961): Butazolidin (Thieme Stuttgart)

v. Rechenberg H.K., Herrmann B. (1961): Untersuchungen über die Resorption des Antiphlogistikums G 27202 (Tanderil).

Schweizerische medizinische Wochenschrift 91, 403

- Reichlin S. (1957): The effect of dehydration, starvation and pitressin injections on thyroid activity in the rat.
Endocrinology 60, 470
- Reichlin S., Lieberman Z.H. (1958): Effects of thermal injury and skin removal on thyroid function in the rat.
The American journal of physiology 195, 659
- Reichlin S. (1960): Thyroid function, body temperature regulation and growth in rats with hypothalamic lesions.
Endocrinology 66, 340
- Reilly W.A., Bayer D.J. (1950): Carrier-free radioactive iodine-131 thyroid uptake and urinary excretion in normal and hypothyroid children.
The journal of clinical endocrinology 10, 811
- Reinwein D. (1963): Über die Pathogenese der Struma.
Deutsche medizinische Wochenschrift 88, 2493
- Richards J.B., Dowling J.T., Ingbar S.H. (1959): Alterations in the plasma transport of thyroxine in sick patients and their relation to the abnormality in Graves' disease.
The journal of clinical investigation 38, 1035
- Richarz G., Schoetensack W., Vogel M. (1960): Verteilung und Ausscheidung von 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylamino-pyrazolon (Isopyrin) sowie von Phenylbutazon bei der Ratte.
Arzneimittelforschung 10, 676
- Richter E. (1923): Novalgin.
Klinische Wochenschrift 2, 2299
- Riethus (1900): Zit. Houben 1939
- Robbins J., Rall J.E. (1960): Protein associated with thyroid hormones.
Physiological records 40, 415
- Roger (1891): Traitement du rhumatisme articulaire ect. par l'antipyrine (These Paris)
- Roseman R.H., Byers S.O., Friedman M. (1952): The mechanism responsible for the altered blood cholesterol content in deranged thyroid states.
The journal of clinical endocrinology 12, 1287
- Rosen V.B. (1963): Über den funktionellen Status der Nebennierenrinde im experimentellen Rheumatismusmodell (Russisch).
Probl. endocrinol. (Moskau) 9, H. 4, 6

- Rosenbaum L.R., Schwarz G.R. (1962): Long-term evaluation of oxyphenbutazone in rheumatic disorders.
Northwest med. 61, 927
- Rosenberg G. (1957): Effects of age on 24 hour iodine-131 uptake in healthy males.
Canad. serv. med. journal 13, 565
- Ross A., Baldwin D.W. (1953): Benefits and dangers of Butazolidin.
British medical journal 1, 159
- Rote Liste (1971): Editio Cantor, Aulendorf
- Rubinstein H.M., Oliner L. (1957): Myxedema induced by prolonged iodide administration.
New England journal of medicine 256, 47
- Sadhu D.P., Brody S. (1947): Excess vitamin A ingestion, thyroid size and energy metabolism.
American journal of physiology 149, 400
- Scazziga B.R., Lemarchand-Beraud T., Vannotti A. (1964): La fonction thyroïdienne dans la senescence.
Schweizerische medizinische Wochenschrift 94, 1778
- Schattenkirchner H. (1971): Persönliche Mitteilung.
Medizinische Poliklinik der Universität München
- Scherf D. (1931): Pyramidon und Wasserhaushalt.
Klinische Wochenschrift 10, 111
- Schettler G. (1951): Schilddrüsenfunktion und Cholesterinstoffwechsel.
Vernandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin 57, 153
- Schmid M. (1940): Die Beziehungen der Schilddrüse zu Alter, Geschlecht und Konstitution.
Zeitschrift für menschliche Vererbungs- und Konstitutionslehre 24, 313
- Schmid J. (1959): Rheumatherapie mit Pomanol, einem neuen Pyrazolon-Pyrazolidin-Präparat.
Münchener medizinische Wochenschrift 101, 1746
- Schmiedel (1971): Persönliche Mitteilung.
Byk-Gulden, Konstanz
- Schmidt H. (1962): Eine durch Phenylbutazontherapie hervorgerufene Struma im Kindesalter.
Kinderärztliche Praxis 30, 227
- Schoetensack W., Richarz G., Bischler P. (1960): Zur Pharmakologie von 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-isopropylamino-pyrazolon (Isopyrin) und

1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin (Phenylbutazon).

Arzneimittelforschung 10, 665

Schottmüller H. (1927): Therapeutische Erfahrungen: IV. Behandlung des akuten und chronischen Gelenkrheumatismus mit Pyramidon.

Münchener medizinische Wochenschrift 74, 861

Schreiner (1957): Zit. Herwarth u.M. 1957

Schultz M.P. (1931): The use of amidopyrin in rheumatic fever.

Archives of internal medicine 48, 1138

Schultze-Rhonhof J., Kölle G. (1964): Die Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter mit Phenylbutazon.

Zeitschrift für Rheumaforschung 23, 109

Schulz-Hamburg K.H. (1964): Allergische Hautreaktionen und Arzneimittelgruppen.

Archiv für klinische und experimentelle Dermatologie 219, 277

Schulze-Hundhausen G. (1939): Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen bei A-Avitaminose und A-Hypervitaminose.

Naunyn-Schmiedebergs Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 192, 43

Schuster E. (1966): Gefahren der modernen Rheumatherapie.

Das deutsche Gesundheitswesen 21, 491

Schwab (1928): Die Anwendung von Novalgin in der inneren Medizin.

Medizinische Klinik 24, 1928

Schwarz K. (1969a): Persönliche Mitteilung.

II. medizinische Klinik der Universität München

Schwarz K. (1969 b): Therapie rheumatischer Erkrankungen.

Therapiewoche 34, 1464

Scott K.G., Frerichs J.B., Reilly W.A. (1953): Effect of Butazolidin upon the fate of I-131 in the rat.

Proceedings of the society for experimental biology 82, 150

Scrimshaw N.S., Caberas A., Cartillo F., Mendez J. (1953): Effect of potassium iodide on endemic goitre and protein-bound iodine levels in school-children.

The lancet 2, 166

Seidel K. (1961a): Kritisches zur Kortikosteroidtherapie rheumatischer Erkrankungen.

Das deutsche Gesundheitswesen 16, 957

- Seidel K. (1961 b): Rheumatismus und Alter.
Das deutsche Gesundheitswesen 16, 664
- Sergent (1884), (1917): Zit. Parhon u.M. 1957
- Shambaugh G.E., Beisel W.R. (1966): Alterations in thyroid physiology during pneumococcal septicemia in the rat.
Endocrinology 79, 511
- Shellabarger C.J. (1954): Effects of cortisone on thyroid function in white leghorn cockerels.
Endocrinology 55, 100
- Sherer M.G., Siefing B.N. (1956): Effect of prednisone and prednisolone on thyroid function with special reference to thyroxine-binding protein in nephrosis.
The journal of endocrinology 16, 643
- Shinobe S. (1932): Über den Einfluß der Nebennierenrinde auf den Gaswechsel und die Beziehung zwischen Nebennierenrinde und Schilddrüse in Bezug auf denselben.
Kongreßblatt für innere Medizin 66, 120
- Short C.L., Bauer A., Reynolds W.E. (1957): Rheumatoid arthritis.
(Harvard univ. press)
- Silverman E.H., Wilkins L. (1953): Radioiodine uptake in the study of different types of hypothyroidism in childhood.
Pediatrics 12, 288
- Simkins S. (1947): Use of massive doses of vitamin A in the treatment of hyperthyroidism. A preliminary report.
The journal of clinical endocrinology 7, 574
- Skaggs J.T., Cooke R.A. (1956): Transient myxedema produced by prolonged ingestion of saturated solution of potassium iodide.
The journal of allergy 27, 377
- Skanse B.N. (1948): Radioactive iodine: its use in studying the urinary excretion of iodine by humans in various states of thyroid function.
Acta medica scandinavica 131, 251
- Slingerland D.W. (1955): The influence of various factors on the uptake of iodine by the thyroid.
The journal of clinical endocrinology 15, 131
- Slingerland D.W., Graham D.E., Joseph R.K., Mulvey P.F., Trakas A.P., Yamazaki E. (1959): The effect of propylthiouracil on the conversion of monoiodotyrosine to diiodotyrosine.
Endocrinology 65, 178

- Soffer L.J., Gabrilove J.L., Dorrance W.R. (1951): Effect of adrenocorticotropin on thyroïdal collection of I-231 in the adrenalectomized and intact rat. Proc. soc. exp. biol. med. 76, 763
- Souques: Zit. Parhon u.M. 1957
- Spain D.M. (1967): Iatrogene Krankheiten (Thieme Stuttgart)
- Spence A.W. (1960): The aetiology, prevention and treatment of simple goitre.
- Postgrad. med. journal 36, 430, 434, 467
- Sprague R.G., Power M.H., Mason H.L., Albert A., Mathieson D.R., Hench P.S., Kendall E.C., Slocumb C.H., Polley H.F. (1950): Observations on the physiologic effects of cortisone and ACTH in man. Archives of internal medicine 85, 199
- Stanbury J.B., Hedge A.N. (1950): A study of a family of goitrous cretins.
- The journal of clinical endocrinology 10, 1471
- Stanbury J.B. (1960): Physiology of endemic goitre.
- In: Endemic goitre (W.H.O. Genf)
- Steinbrocker O., Berkowitz S., Ehrlich M., Elkind M., Carp S. (1952): Phenylbutazone therapy of arthritis and other painful musculoskeletal disorders.
- The journal of the American medical association 150, 1087
- Sterling K., Tabachnick M. (1961): Determination of the binding constants for the interaction of thyroxine and its analogues with human serum albumin.
- The journal of biological chemistry 236, 2241
- Stoeber E. (1952): Therapie und Heilfürsorge des kindlichen Rheumatismus.
- Münchener medizinische Wochenschrift 94, 543, 599, 647
- Stoeber E. (1957): Kombinierte Dauerbehandlung von Morbus Still und aktiver rheumatoider Arthritis des Kindes mit Prednisolon-Butazolidin.
- Zeitschrift für Rheumaforschung 16, 283
- Storck H. (1954): Rheumatismus als Regulationskrankheit (Urban & Schwarzenberg München-Berlin)
- Straus B., Jacobson A.C., Berson S.A., Bernstein T.C., Fadem R.S., Yalow R.S. (1952): Observations on the course of Hodgkins disease treated with cortisone.
- American journal of medicine 12, 170

Surks M.J., Oppenheimer J.H. (1964): Postoperative changes in the concentration of thyroxine-binding prealbumin and serum free thyroxine.

The journal of clinical endocrinology 24, 794

Tabachnik M. (1964): Thyroxine-protein interactions: I. Binding of thyroxine to human serum albumin and modified albumins.

The journal of biological chemistry 239, 1242

Takahashi: Zit Fasold 1934

Takeda Y. (1964): Hormonal effects on distribution and excretion of iodide-I-131 in the dog.

American journal of physiology 206, 1237

Taurog A., Chaikoff I.L. (1946): On the determination of plasma iodine.

The journal of biological chemistry 206, 313

Taurog A., Chaikoff I.L. (1948): The nature of the circulating thyroid hormone.

The journal of biological chemistry 176, 639

Terpstra J., Querido A. (1959): Endemic goitre in the Netherlands. Acta endocrinologica 31, 433

Thies W. (1959): Dexamethason.

Deutsche medizinische Wochenschrift 84, 2075

Thompson W.O., Thompson P.K., Brailey A.G., Cohen A.C. (1930): Prolonged treatment of exophthalmic goiter by iodine alone.

Archives of internal medicine 45, 481

Tislowitz R. (1937): Zur A-Vitamin-Behandlung der Hyperthyreosen. Schweizerische medizinische Wochenschrift 67, 717

Todorow B. (1962): Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion von Rheumatikern mit radioaktivem Jod (Russisch).

Arbeiten der medizinischen Hochschule Sofia 41, 163

Todorow B. (1966): Die Schilddrüsenfunktion bei rheumatischen Patienten (Russisch).

Voprosy revmatizma 6, 45

Triantaphyllidis E., Ambrosino G., Tubiana M., Cukier R. (1955): Etude de la metabolisme de la thyroxine marquee a l'I-131, chez l'homme, apres injections de doses physiologiques et pharmaco-dynamiques.

Ann. endocr. (Paris) 16, 733

Tubiana M., Ravaut G. (1956): Resultats de 500 tests de fixation intrathyroïdienne de l'iode radioactif chez l'enfant.

Ann. endocr. (Paris) 17, 175

Turner H.H., Howard R.B. (1956): Goiter from prolonged ingestion of iodide.

The journal of clinical endocrinology 16, 141

Uotila U. (1937): Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Vitaminen.

Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie 102, 568

Vaque J., Codaccioni J.L., Legre M. (1958): Note sur l'hérédité des maladies thyroïdiennes.

Folia endocr. 11, 1

Vannotti A. (1957): Etude de la fonction thyroïdienne avec l'iode radioactif.

Helvetica medica acta 24, Suppl. 37

Vaughin P.P., Howell D.S., Kiem J.M. (1959): The comparative effects of phenylbutazone and G 27202 (Metabolite I) in patients with rheumatoid arthritis: an assessment of methods for antirheumatic drug evaluation.

Arthritis and rheumatism 2, 213

Verzar F., Vidovic V. (1951): Die Wirkung von Nebennierenrindenhormon auf die Funktion der Thyreoidea, untersucht mit J-131.

Helvetica physiologica acta 9, 214

Vetter G. (1959): Erfahrungen mit Tomanol, einem neuen Antirheumatikum.

Deutsches medizinisches Journal 10, 604

Vincent (1906): Zit. Parhon u.M. 1957

De Visscher (1946): La regulation hormonale du metabolisme et la vitamine A (Masson Paris)

Wagner-Jauregg J. (1946): Biochemische Kropfforschung und moderne Arzneibehandlung der Thyreotoxikose.

Medizinische Klinik 1946, 430

Wahlberg P., Lamberg B.A., Kuhlback B., Hernberg C.A., Stenius K. (1957): The excretion of radioactive iodine in an endemic goitre area. Acta medica Scandinavica 158, 55

Wallraff J. (1962): Die innersekretorischen Organe: Die Schilddrüse. In: Leitfaden der Histologie des Menschen.

Walthard B. (1962): Über den derzeitigen Stand der Jodsalzprophylaxe des endemischen Kropfes in der Schweiz.

Wiener medizinische Wochenschrift 112, 389

Wayne E.J., Koutras D.A., Alexander W.D. (1964): Clinical aspects of iodine metabolism (Blackwell Oxford)

Wegelin C. (1926): Die Schilddrüse.

In: Henke-Lubarsch: Handbuch der pathologischen Anatomie Bd. VIII

Weirich E.G. (1957 a): Toxikosen und Toxikodermien durch Antipyrin-Derivate.

Der Hautarzt 8, 145

Weirich E.G. (1957 b): Das Pyrazolexanthem.

Deutsche medizinische Wochenschrift 82, 1011

Wendt H. (1935a): Ueber die Behandlung der Basedowschen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A (Vogan).

Münchener medizinische Wochenschrift 82, 1160

Wendt H. (1935 b): Beiträge zur Kenntnis des Carotin- und Vitamin A-Stoffwechsels.

Klinische Wochenschrift 14, 9

Wendt H. (1936 a): Schilddrüse und Vitamin A.

Medizinische Klinik 32, 27

Wendt H. (1936 b): Hypercholesterinämie und Vitamin A.

Deutsche medizinische Wochenschrift 62, 1213

Werner S.C., Block R.J. (1959): Discrepancy between the distribution of iodine in human serum when estimated by iodine-131 and iodine-127.

Nature 183, 406

Werner S.C., Block R.J., Mandl R.H. (1960): Probable genetic basis for abnormal circulating iodoproteins (Butanol insoluble serum iodine): Study of a family with several hypothyroid members with and without goiter.

The journal of clinical endocrinology 20, 205

Werner S.C., Platman S.R. (1965): Remission of hyperthyroidism (Graves' disease) and altered pattern of serum-thyroxine binding induced by prednisone.

The lancet 1, 751

Wespi H.J. (1953): Jodsalzprophylaxe und Jodmangeltheorie.

Schweizerische medizinische Wochenschrift 83, 452

Wessel G. (1967): Zur strumigenen Wirkung des Phenylbutazons.

Deutsches Gesundheitswesen 22, 1640,

White W.E. (1953): The rate of formation of nondiffusible (organic) fraction of J-131 in plasma correlated with apparent thyroid state.

The journal of laboratory and clinical medicine 41, 516

- Wikholm J., Einhorn J. (1963): Effect of prednisolone and triiodothyronine on thyroid function in hyperthyroidism.
The journal of clinical endocrinology 23, 76
- Wilhelmi G. (1954): Zit. Wilhelmi 1957 b
- Wilhelmi G. (1957 a): Zit. Wilhelmi 1957 b
- Wilhelmi G. (1957 b): Zur Frage einer thyreostatischen Wirkung von Antipyreticis.
Arch. int. pharmacodyn. 112, 155
- Williams R.H., Jaffe H., Kemp C. (1949): Effect of severe stress upon thyroid function.
American journal of physiology 159, 291
- Willmanns H. (1943): Bestimmung und Bedeutung verschiedener Jodfraktionen in biologischem Material.
Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin 112, 1
- Winter C.A., Silber R.H., Stoerk H.C. (1950): Production of reversible hyperadrenocortinism in rats by prolonged administration of cortisone.
Endocrinology 47, 60
- Wolff J., Chaikoff J.I., (1948): The inhibitory action of excessive iodide upon the synthesis of diiodotyrosine and of thyroxine in the thyroid gland of the normal rat.
Endocrinology 43, 174
- Wolfson W.Q., Beierwaltes W.H., Robinson W.D., Duff I.F., Jones J.R., Knorpp C.T., Eya M. (1950): Corticogenic hypothyroidism: its regular occurrence and clinical significance during prolonged therapeutic administration of ACTH or cortisone.
The journal of laboratory and clinical medicine 36, 1005
- Wolfson W.Q., Beierwaltes W.H., Robinson W.D., Duff I.F., Jones J.R., Knorpp C.T., Siemienski J.S., Mioko E. (1951): Corticogenic hypothyroidism: its incidence, clinical significance and management during prolonged treatment with ACTH or cortisone.
Proceedings of the second clinical ACTH conference (Mote Philadelphia)
- Woodbury D.M., Gosh B.N., Sayers G. (1951): Modification of TSH action by ACTH and cortisone in hypophysectomized rats.
The journal of clinical endocrinology 11, 761
- Woodbury D.M., Goates D.T., Lee G.R., Williams C.B., Callster P.S., Craighead J.E. (1954): Effect of cortisone on the distribution of radioiodine in control, thyroxine and TSH-treated rats.
The journal of clinical endocrinology 14, 822

Wunderly C. (1956): Die Bindung von Butazolidin an die Serumproteinfraktionen.

Proc. of the III. Europ. rheumat. Congr. (Amsterdam)

Wunderly C. (1960): Die Bindung des Antiphlogistikums p-Hydroxyphenylbutazon an die Serumproteine.

Arzneimittelforschung 10, 910

Wydler-Baumann A. (1956): Klinische Beobachtungen mit Prednison bei primär chronischer Polyarthrititis.

Zeitschrift für Rheumaforschung 15, 115

Van Wyk J.J., Wynn J.O., Deiss W.P., Arnold M.B., Graham J.B. (1962): Genetic studies in a family with simple goiter.

The journal of clinical endocrinology 22, 399

Fatvin M.B., Wannemacher R.W., Brown N.V. (1966): Effects of cortisone on thyroid protein metabolism in euthyroid and thiouracil-treated rats.

Endocrinology 79, 1079

Yü T.F., Burns J.J., Paton B.C., Gutman A.B., Brodie B.B. (1958): Phenylbutazone metabolites: Antirheumatic, sodium-retaining and uricosuric effects in man.

The journal of pharmacology and experimental therapeutics 123, 63

Zehmer F., Schmidt A.H. (1961): Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antirheumatikum Tomanol.

Medizinische Welt 1, 1325

Zingg W., Perry W.F. (1953): Influence of adrenal and gonadal steroids on uptake of iodine by thyroid gland.

The journal of clinical endocrinology 13, 712

Van Zyl A. (1959): Thyroid function in relation to bile lipids and bile acids.

South African medical journal 33, 618

VIII. Lebenslauf.

24.2.1938	in München geboren
1945 - 1952	Besuch der Volksschule an der Versailler- straße in München
1952 - 1961	Besuch der Luitpold-Oberrealschule in München mit Abiturabschluß
1961 - 1967	Studium an der Medizinischen Fakultät der Universität München
1968	Medizinisches Staatsexamen
8.4.1968 - 30.9.1968	Medizinalassistent an der Chirurgischen Klinik Dr. Schreiber in München
28.10.1968 - 31.8.1969	Medizinalassistent auf der internen Abteilung des Kreiskrankenhauses Zus- marshausen
1.10.1969 - 30.11.1969	Medizinalassistent auf der gynäkologi- schen Abteilung des St. Barbara-Kran- kenhauses in Schwandorf
1.1.1970	Approbation als Arzt
12.1.1971 - 15.1.1972	Assistenzarzt auf der internen Abteilung des Sanatoriums Wiessee in Bad Wiessee
1.3.1972 - 31.8.1972	Assistenzarzt am Neurologischen Kranken- haus in München
1.9.1972 - 31.10.1972	Assistenzarzt auf der internen Abteilung des Zentralkrankenhauses in Gauting
Ab 1.11.1972	Assistenzarzt auf der Röntgenabteilung des Städtischen Krankenhauses am Bieder- stein in München



